

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revestive 1,25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka proszku zawiera 1,25 mg teduglutylidu*.

Po rekonstytucji każda fiolka zawiera 1,25 mg teduglutylidu w 0,5 ml roztworu, co odpowiada stężeniu 2.5 mg/ml.

*Analog glukagonopodobnego-peptydu 2 (ang. *glucagon-like peptide-2*, GLP-2), produkowany w komórkach *Escherichia coli* za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Proszek jest biały, a rozpuszczalnik przejrzysty i bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Revestive jest wskazany do stosowania u pacjentów od 4. miesiąca wieku skorygowanego i powyżej z zespołem krótkiego jelita (ang. Short Bowel Syndrome, SBS). Stan pacjentów po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym powinien być stabilny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu SBS.

Nie należy rozpoczynać leczenia do chwili, kiedy można przyjąć, że stan pacjenta jest stabilny po okresie adaptacji jelita. Przed rozpoczęciem leczenia należy zoptymalizować i ustabilizować dożylną podaż płynów i pokarmów.

Ocena kliniczna przeprowadzana przez lekarza powinna uwzględniać indywidualne cele terapeutyczne i preferencje pacjenta. Leczenie należy przerwać, jeżeli nie uzyska się ogólnej poprawy stanu pacjenta. U wszystkich pacjentów należy na bieżąco ściśle monitorować skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia klinicznego.

Dawkowanie

Dzieci i młodzież (w wieku ≥ 4 miesięcy)

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem personelu medycznego posiadającego doświadczenie w leczeniu SBS u dzieci i młodzieży.

Zalecana dawka produktu Revestive u dzieci i młodzieży (w wieku od 4. miesiąca wieku skorygowanego do 17 lat) wynosi 0,05 mg/kg masy ciała raz na dobę. Objętość wstrzyknięć produktu o mocy 1,25 mg na fiolkę w zależności od masy ciała przedstawiono w Tabeli 1 poniżej. W przypadku dzieci i młodzieży o masie ciała >20 kg należy stosować produkt o mocy 5 mg na fiolkę.

W przypadku pominięcia dawki należy wstrzyknąć ją tak szybko jak to możliwe, tego samego dnia. Zalecany czas trwania leczenia to 6 miesięcy. Po tym czasie należy przeprowadzić ocenę wyniku leczenia. U dzieci w wieku poniżej dwóch lat leczenie należy oceniać po 12 tygodniach.

Tabela 1

Masa ciała	Produkt o mocy 1,25 mg Objętość wstrzyknięcia
5-6 kg	0,10 ml
7-8 kg	0,14 ml
9-10 kg	0,18 ml
11-12 kg	0,22 ml
13-14 kg	0,26 ml
15-16 kg	0,30 ml
17-18 kg	0,34 ml
19-20 kg	0,38 ml
>20 kg	Stosować produkt o mocy 5 mg* na fiolkę

*U pacjentów z masą ciała powyżej 20 kg należy stosować produkt o mocy 5 mg na fiolkę. Informacje dotyczące dawkowania, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Revestive 5 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Dorośli

Zalecana dawka produktu Revestive dla dorosłych to 0,05 mg/kg mc. raz na dobę. U dorosłych pacjentów należy stosować produkt o mocy 5 mg na fiolkę. Informacje dotyczące dawkowania, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Revestive 5 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U dzieci i młodzieży z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności modyfikacji dawkowania. U dzieci i młodzieży z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 50 ml/min) oraz schyłkową niewydolnością nerek, dawkę dobową należy zmniejszyć o 50% (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

W oparciu o badanie przeprowadzone z udziałem pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do grupy B według skali Childa-Pugha nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u dzieci i młodzieży z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Produkt Revestive nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Dzieci (w wieku <4 miesięcy)

Brak danych dotyczących stosowania u dzieci poniżej 4. miesiąca wieku skorygowanego.

Sposób podawania

Po rekonstytucji roztwór należy podawać raz na dobę jako podskórne wstrzyknięcie, zmieniając kolejno miejsca wstrzyknięć o 1 między 4 kwadrantami brzucha. W przypadku, gdy wstrzyknięcie w brzuch jest niemożliwe ze względu na ból, zbliznowacenie lub stwardnienie tkanki, można również wykonać wstrzyknięcie w udo. Produktu Revestive nie wolno podawać dożylnie lub domięśniowo.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na śladową obecność tetracyklin.

Wykryty lub podejrzewany nowotwór.

Nie stosować u pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego, w tym z nowotworami wątroby, dróg żółciowych i trzustki w wywiadzie w trakcie ostatnich pięciu lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zdecydowanie zaleca się, aby zapisywać nazwę oraz numer serii produktu przy każdym podaniu produktu Revestive. Pozwoli to powiązać daną serię produktu z pacjentem.

Dorośli

Polipy jelita grubego

W momencie rozpoczęcia leczenia produktem Revestive należy wykonać kolonoskopię z usunięciem polipów. W ciągu dwóch pierwszych lat leczenia produktem Revestive zaleca się wykonywanie kontrolnej kolonoskopii (lub alternatywnego badania obrazowego) raz na rok. Zaleca się wykonywanie kolejnych kolonoskopii co najmniej co pięć lat. W oparciu o charakterystykę pacjenta (np. wiek, choroba podstawowa) należy dokonać indywidualnej oceny dotyczącej zwiększonej częstości wykonywania badań. Patrz także punkt 5.1. W przypadku wykrycia polipa zalecane jest postępowanie zgodne z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi polipów. W przypadku stwierdzenia nowotworu leczenie produktem Revestive musi zostać przerwane (patrz punkt 4.3).

Nowotwory przewodu pokarmowego, w tym wątroby i dróg żółciowych

W badaniu rakotwórczości na szczurach stwierdzono łagodne nowotwory jelita cienkiego i pozawątrobowych dróg żółciowych. Obserwacji tych nie potwierdzono w badaniach klinicznych trwających ponad 1 rok. W przypadku wykrycia nowotworu należy go usunąć. W przypadku stwierdzenia nowotworu leczenie produktem Revestive musi zostać przerwane (patrz punkty 4.3. i 5.3).

Pęcherzyk żółciowy i drogi żółciowe

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki zapalenia pęcherzyka żółciowego, zapalenia dróg żółciowych i kamicy żółciowej. Zasadność kontynuowania leczenia produktem Revestive należy ocenić ponownie w przypadku wystąpienia objawów ze strony pęcherzyka żółciowego lub dróg żółciowych.

Choroby trzustki

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki działań niepożądanych związanych z trzustką, takie jak przewlekłe i ostre zapalenie trzustki, zwężenie przewodów trzustkowych, zakażenie trzustki i zwiększenie aktywności amylazy i lipazy we krwi. Zasadność kontynuowania leczenia produktem Revestive należy ocenić ponownie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z trzustką.

Monitorowanie czynności jelita cienkiego, pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych, oraz trzustki

Pacjenci z SBS powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia klinicznego. Zwykle obejmuje ona obserwację objawów przedmiotowych i podmiotowych czynności jelita cienkiego, pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych oraz trzustki, a także, jeśli jest to wskazane, dodatkowe badania laboratoryjne i odpowiednie badania obrazowe.

Niedrożność jelit

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki niedrożności jelit. Zasadność kontynuowania leczenia produktem Revestive należy ocenić ponownie w przypadku nawracającej niedrożności jelit.

Przewodnienie i równowaga elektrolitowa

Aby uniknąć przewodnienia lub odwodnienia, u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Revestive konieczne jest staranne dostosowanie żywienia pozajelitowego. Podczas leczenia należy dokładnie kontrolować równowagę wodno-elektrolitową, szczególnie w początkowym okresie, jak i w przypadku przerwania leczenia produktem Revestive.

Przewodnienie:

W badaniach klinicznych obserwowano u pacjentów przewodnienie. Objawy niepożądane związane z przewodnieniem występowały najczęściej podczas pierwszych 4 tygodni leczenia i zmniejszały się w czasie leczenia.

Z powodu zwiększonego wchłaniania płynów, pacjenci z chorobami układu krążenia, takimi jak niewydolność serca i nadciśnienie tętnicze, powinni pozostawać pod obserwacją w celu wykrycia przewodnienia, szczególnie w trakcie rozpoczynania leczenia. Pacjenci powinni być pouczeni o konieczności konsultacji z lekarzem w przypadku nagłego przyrostu masy ciała, obrzęku twarzy, obrzęku kostek i (lub) duszności. Zasadniczo, przewodnienia można uniknąć przez odpowiednią i wykonaną we właściwym momencie ocenę potrzeb żywienia pozajelitowego. Oceny takiej należy dokonywać częściej w ciągu pierwszych miesięcy leczenia.

W badaniach klinicznych obserwowano występowanie zastoinowej niewydolności serca. Zasadność kontynuowania leczenia produktem Revestive należy ocenić ponownie w przypadku znaczącego nasilenia się choroby układu krążenia.

Odwodnienie:

Pacjenci z SBS są podatni na odwodnienie, które może prowadzić do ostrej niewydolności nerek. Podczas stosowania produktu Revestive należy ostrożnie zmniejszać dożylną podaż płynów. Nie należy nagle przerywać dożylnego podawania płynów. Po zmniejszeniu podaży płynów należy ocenić bilans płynów pacjenta i, w razie potrzeby, podjąć działania mające na celu wyrównanie bilansu.

Jednocześnie przyjmowane produkty lecznicze

Pacjenci otrzymujący jednocześnie produkty lecznicze podawane drogą doustną wymagające ustalenia dawki lub produkty z wąskim indeksem terapeutycznym powinni podlegać ścisłej obserwacji ze względu na potencjalnie nasilone wchłanianie (patrz punkt 4.5).

Szczególne stany kliniczne

Nie badano produktu Revestive u pacjentów z jednocześnie występującymi ciężkimi, klinicznie niestabilnymi chorobami (np. układu krwionośnego, oddechowego, nerek, zakażenia, endokrynologicznymi, wątroby lub OUN) lub u pacjentów z nowotworami w wywiadzie w ciągu ostatnich pięciu lat (patrz punkt 4.3). Zalecane jest zachowanie ostrożności w trakcie stosowania produktu Revestive.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano produktu Revestive u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dane zebrane na podstawie stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie sugerują potrzeby ograniczania zastosowania.

Przerwanie leczenia produktem Revestive

Z powodu ryzyka odwodnienia przerwanie leczenia produktem Revestive należy przeprowadzić z zachowaniem ostrożności.

Dzieci i młodzież

Patrz również środki ostrożności dotyczące osób dorosłych.

Polipy jelita grubego/nowotwory

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Revestive u wszystkich dzieci i młodzieży należy przeprowadzić badanie na obecność krwi utajonej w kale. W przypadku wykrycia w stolcu krwi o nieznanym pochodzeniu wymagana jest kolonoskopia/sigmoidoskopia. Następnie, podczas stosowania produktu Revestive, kolejne badania na obecność krwi utajonej w kale należy przeprowadzać u dzieci i młodzieży raz do roku.

Zaleca się przeprowadzenie kolonoskopii/sigmoidoskopii u wszystkich dzieci i młodzieży po roku leczenia, a następnie, podczas kontynuacji leczenia produktem Revestive, raz na 5 lat oraz w przypadku nowego lub niewyjaśnionego krwawienia z przewodu pokarmowego.

Substancje pomocnicze

Produkt Revestive zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Revestive pacjentom ze znaną nadwrażliwością na tetracykliny (patrz punkt 4.3).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi. Badanie *in vitro* wykazało, że teduglutyd nie hamuje działania metabolizujących leki enzymów cytochromu P450. W oparciu o efekt działania farmakodynamicznego teduglutylidu istnieje możliwość zwiększonego wchłaniania jednocześnie stosowanych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4)

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu Revestive u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Revestive w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy teduglutyd przenika do mleka ludzkiego. U szczurów średnie stężenie teduglutylidu w mleku stanowiło mniej niż 3% stężenia w osoczu matki po pojedynczym podskórnym podaniu dawki 25 mg/kg mc. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Revestive w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu teduglutylidu na płodność u ludzi. Dane z badań na zwierzętach nie wykazały żadnego upośledzenia płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Revestive wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze i obsługiwanie maszyn. Jednakże w badaniach klinicznych zgłaszano przypadki omdlenia (patrz punkt 4.8). Takie zdarzenia mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane zostały zebrane w 2 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących teduglutylidu z udziałem 109 dorosłych pacjentów z SBS, otrzymujących dawkę 0,05 mg/kg mc./dobę i 0,10 mg/kg mc./dobę przez okres do 24 tygodni. U około 52% pacjentów

leczonych teduglutydem wystąpiły działania niepożądane (w porównaniu z 36% pacjentów, którym podawano placebo). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból brzucha i wzdęcia (45%), zakażenia układu oddechowego (28%) (w tym zapalenie jamy nosowo-gardłowej, grypa, zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zakażenia dolnych dróg oddechowych), nudności (26%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (26%), ból głowy (16%) i wymioty (14%). U około 38% pacjentów ze stomią wystąpiły żołądkowo-jelitowe powikłania stomii. Większość tych objawów miała przebieg łagodny lub umiarkowany.

W długoterminowym badaniu będącym przedłużeniem badania głównego, prowadzonym metodą otwartej próby, nie stwierdzono nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów przyjmujących teduglutyd w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę w okresie do 30 miesięcy.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W poniższej tabeli działania niepożądane zostały uszeregowane zgodnie z klasyfikacją MedDRA oraz częstością występowania. Częstość została określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Wszystkie objawy niepożądane rozpoznane w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały oznaczone *kursywą*.

Częstość	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Klasyfikacja układów i narządów				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia dróg oddechowych*	<i>Schorzenia grypopodobne</i>		
Zaburzenia układu immunologicznego				<i>Nadwrażliwość</i>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszony apetyt Przewodnienie		
Zaburzenia psychiczne		Niepokój Bezsenna		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy			
Zaburzenia serca		Zastoinowa niewydolność serca		
Zaburzenia naczyniowe			Omdlenie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel Duszność		
Zaburzenia żołądka i jelit	Wzdęcia brzucha Ból brzucha Nudności Wymioty	Polipy w obrębie jelita grubego Zwężenie okrężnicy Wzdęcia Niedrożność jelit Zwężenie przewodu trzustkowego Zapalenie trzustki [†] Zwężenie jelita cienkiego	Polipy w obrębie dwunastnicy	<i>Polipy w obrębie układu pokarmowego</i>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Cholestaza Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia [‡]	Obrzęki obwodowe		<i>Przewodnienie</i>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Powikłania w postaci przetoki w obrębie układu pokarmowego			

Częstość	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Klasyfikacja układów i narządów				
*	Dotyczy objawów opisywanych następującymi terminami: zapalenie jamy nosowo-gardłowej, grypa, zakażenia górnych dróg oddechowych i zakażenia dolnych dróg oddechowych			
†	Dotyczy objawów opisywanych następującymi terminami: zapalenie trzustki, <i>ostre zapalenie trzustki</i> oraz przewlekłe zapalenie trzustki.			
‡	Dotyczy objawów opisywanych następującymi terminami: krwiaki w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia oraz krwotok w miejscu wstrzyknięcia.			

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunogenność

Zgodnie z potencjalnymi właściwościami immunogennymi produktów leczniczych zawierających peptydy, stosowanie produktu Revestive może prawdopodobnie powodować pojawienie się przeciwciał. W oparciu o połączone dane z dwóch badań przeprowadzonych u osób dorosłych z SBS (6-miesięczne, randomizowane, kontrolowane badanie z wykorzystaniem placebo, z otwartym, 24-miesięcznym rozszerzeniem), pojawienie się przeciwciał przeciw teduglutydowi u osób, które otrzymywały teduglutyd podskórnie w dawce 0,05 mg/kg mc. raz na dobę, wystąpiło u 3% osób (2/60) w miesiącu 3., 17% (13/77) w miesiącu 6., 24% (16/67) w miesiącu 12., 33% (11/33) w miesiącu 24. oraz u 48% (14/29) w miesiącu 30. W badaniu fazy 3 z udziałem pacjentów z SBS, którzy otrzymywali teduglutyd przez okres ≥ 2 lat, u 28% pacjentów pojawiły się przeciwciała przeciw białkom *E. coli* (pozostałości białek komórek, w których wytworzone zostało białko). Powstawanie przeciwciał nie wiązało się z klinicznie istotnymi obserwacjami dotyczącymi bezpieczeństwa, zmniejszoną skutecznością lub zmienioną farmakokinetyką Revestive.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 26% pacjentów z SBS leczonych teduglutydem, w porównaniu do 5% pacjentów otrzymujących placebo. Reakcje te obejmowały krwiak w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia oraz krwotok w miejscu wstrzyknięcia (patrz również punkt 5.3). W większości przypadków reakcje miały charakter umiarkowany i w żadnym przypadku nie doprowadziły do zaprzestania podawania produktu leczniczego.

Białko C-reaktywne

W trakcie siedmiu pierwszych dni leczenia teduglutydem obserwowano niewielkie zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego o około 25 mg/l, które stale zmniejszało się w trakcie podawania kolejnych wstrzyknięć. Po 24 tygodniach leczenia teduglutydem wykazano u pacjentów niewielkie ogólne zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, średnio o około 1,5 mg/l. Zmiany te nie były związane z jakimikolwiek zmianami innych parametrów laboratoryjnych, ani z jakimikolwiek zgłaszanymi objawami klinicznymi. Nie stwierdzono klinicznie istotnego średniego wzrostu stężenia białka C-reaktywnego względem poziomu wyjściowego podczas długoterminowego leczenia teduglutydem w okresie do 30 miesięcy.

Dzieci i młodzież

W dwóch zakończonych badaniach klinicznych uczestniczyło 87 pacjentów pediatrycznych (w wieku od 1 do 17 lat), którym podawano teduglutyd przez okres do 6 miesięcy. U żadnego z pacjentów zdarzenie niepożądane nie spowodowało przerwania uczestnictwa w badaniu. Ogólnie profil bezpieczeństwa teduglutylu (w tym rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych oraz immunogenność) u dzieci i młodzieży (w wieku od 1 do 17 lat) był podobny jak u osób dorosłych.

Profil bezpieczeństwa zgłoszony w trzech zakończonych badaniach klinicznych z udziałem dzieci (od 4. do <12. miesiąca wieku skorygowanego) był zgodny z profilem obserwowanym w poprzednich badaniach z udziałem dzieci i młodzieży i nie zidentyfikowano żadnych nowych kwestii związanych z bezpieczeństwem.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania długoterminowego u dzieci i młodzieży. Nie ma danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 4. miesiąca.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Maksymalna dawka teduglutylidu badana w trakcie rozwoju klinicznego wynosiła 86 mg/dobę, przez 8 dni. Nie odnotowano nieoczekiwanych układowych objawów niepożądanych (patrz punkt 4.8).

W przypadku przedawkowania pacjent powinien być ściśle obserwowany przez lekarza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Pozostałe leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm, inne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm, kod ATC: A16AX08.

Mechanizm działania

Naturalnie występujący u ludzi glukagonopodobny peptyd 2 (ang. GLP-2) jest wydzielanym przez komórki L jelita peptydem, który wzmacnia przepływ krwi w jelitach i żył wrotnej, hamuje wydzielanie kwasu solnego w żołądku i zmniejsza motorykę jelit. Teduglutyd jest analogiem GLP-2. W kilku badaniach nieklinicznych wykazano, że teduglutyd wpływa na ochronę integralności błon śluzowych, stymulując naprawę i normalny wzrost jelit poprzez zwiększoną wysokość kosmków i głębokość krypt.

Działanie farmakodynamiczne

Podobnie jak GLP-2, teduglutyd jest związkiem o długości 33 aminokwasów z podstawionym aminokwasem glicyny w miejsce alaniny w drugiej pozycji N-końca. Pojedyncze podstawienie aminokwasu w stosunku do naturalnie występującego GLP-2 powoduje, w warunkach *in vivo*, oporność na rozkład przez enzym dipeptydylopeptydazę IV (ang. DPP-IV), co przekłada się na wydłużony okres półtrwania. Teduglutyd zwiększa wysokość kosmków i głębokość krypt nabłonka wyściełającego jelito.

W oparciu o wyniki z badań przedklinicznych (patrz punkty 4.4 oraz 5.3) i proponowany mechanizm działania z wpływem troficznym na tkanki jelita, wydaje się istnieć ryzyko pobudzenia niekontrolowanego rozrostu komórek nabłonka jelita cienkiego i (lub) jelita grubego. Przeprowadzone badania kliniczne ani nie wykluczyły, ani nie potwierdziły zwiększenia tego ryzyka. Podczas badań klinicznych wystąpiło kilka przypadków łagodnych polipów jelita, jednakże ich częstość nie była zwiększona w porównaniu do pacjentów, którym podawano placebo. Oprócz konieczności wykonania kolonoskopii z usunięciem polipów przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.4), każdego pacjenta należy ocenić w oparciu o indywidualną charakterystykę pacjenta (np. wiek, choroba podstawowa, wcześniejsze występowanie polipów itd.) w celu stwierdzenia konieczności wzmożonego nadzoru.

Skuteczność kliniczna

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku od 4 do mniej niż 12 miesięcy

Przedstawione dane dotyczące skuteczności pochodzą z 1 głównego badania z grupą kontrolną i 1 głównego badania bez grupy kontrolnej trwających 28 tygodni oraz 2 badań kontynuacyjnych obejmujących maksymalnie 9 cykli (każdy cykl trwał 24 tygodnie) leczenia teduglutydem. Badania te obejmowały niemowlęta w wieku skorygowanym od 4 do <12 miesięcy: 10 niemowląt (2 niemowlęta w wieku od 4 do <6 miesięcy, 8 niemowląt w wieku od 6 do <12 miesięcy) w badaniu z grupą kontrolną (5 w grupie leczonej teduglutydem i 5 w grupie otrzymującej standardowe leczenie), 2 niemowlęta w badaniu bez grupy kontrolnej (oba niemowlęta otrzymywały leczenie). W głównym badaniu z grupą kontrolną 6 z 10 niemowląt ukończyło badanie i kontynuowało udział w badaniu kontynuacyjnym (5 leczonych i 1 nieleczone). W głównym badaniu bez grupy kontrolnej 2 niemowlęta ukończyły badanie i kontynuowały udział w drugim badaniu kontynuacyjnym (oba niemowlęta otrzymywały leczenie). Niemowlęta w tych badaniach były leczone teduglutydem w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę. Pomimo ograniczonej liczebności próby zarówno w badaniach głównych, jak i w kontynuacyjnych, zaobserwowano klinicznie znaczące, ilościowe zmniejszenie konieczności żywienia pozajelitowego.

Główne badanie z grupą kontrolną

Całkowite odstawienie żywienia pozajelitowego

Żaden z uczestników nie uzyskał autonomii jelitowej, tj. całkowitego odstawienia żywienia pozajelitowego, ani w trakcie badań głównych, ani w trakcie badań kontynuacyjnych.

Zmniejszenie objętości żywienia pozajelitowego

W głównym badaniu z grupą kontrolną, na podstawie danych z dzienników pacjenta, u 3 (60,0%) uczestników włączonych do grupy TED i 1 (20,0%) uczestnika w grupie otrzymującej standardowe leczenie wykazano zmniejszenie objętości pokarmu podawanego pozajelitowo na koniec leczenia o co najmniej 20% w stosunku do wartości wyjściowej (w przypadku 2 uczestników w grupie otrzymującej standardowe leczenie brakowało danych). W grupie TED średnia zmiana objętości pokarmu podawanego pozajelitowo na koniec leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg mc./dobę (-24,8%). W grupie otrzymującej standardowe leczenie średnia zmiana objętości pokarmu podawanego pozajelitowo na koniec leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg mc./dobę (-16,8%).

Zmniejszenie liczby kalorii podawanych pozajelitowo

W głównym badaniu z grupą kontrolną, na podstawie danych z dzienników pacjenta, średnia procentowa zmiana podaży kalorii podawanych pozajelitowo na koniec leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-27,0 \pm 29,47\%$ w przypadku pacjentów w grupie TED oraz $-13,7 \pm 21,87\%$ w przypadku pacjentów w grupie otrzymującej standardowe leczenie.

Skrócenie czasu trwania infuzji

W głównym badaniu z grupą kontrolną, w grupie TED, na podstawie danych z dzienników pacjenta, średnia zmiana czasu trwania infuzji w ramach żywienia pozajelitowego na koniec leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-3,1 \pm 3,31$ godziny/dobę (-28,9%) i $-1,9 \pm 2,01$ dnia/tydzień (-28,5%). W grupie otrzymującej standardowe leczenie, na podstawie danych z dzienników pacjenta, zmiana czasu trwania infuzji w ramach żywienia pozajelitowego na koniec leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-0,3 \pm 0,63$ godziny/dobę (-1,9%) i nie zaobserwowano żadnej zmiany w liczbie dni stosowania żywienia pozajelitowego na tydzień.

Główne badanie bez grupy kontrolnej

Całkowite odstawienie żywienia pozajelitowego

U żadnego z niemowląt biorących udział w badaniu nie odstawiono żywienia pozajelitowego.

Zmniejszenie objętości żywienia pozajelitowego

Spośród 2 niemowląt, które zostały włączone do badania i je ukończyły, u 1 odnotowano $\geq 20\%$ zmniejszenie objętości żywienia pozajelitowego w trakcie leczenia teduglutydem. Średnia zmiana objętości pokarmu podawanego pozajelitowo na koniec leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-26,2 \pm 13,61$ ml/kg mc./dobę (-26,7%).

Zmniejszenie liczby kalorii podawanych pozajelitowo

U niemowląt średnia zmiana podaży kalorii z pokarmu podawanego pozajelitowo na koniec leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg mc./dobę ($-25,7\%$).

Skrócenie czasu trwania infuzji

U wspomnianych 2 niemowląt nie odnotowano żadnej zmiany w liczbie godzin stosowania żywienia pozajelitowego na dobę podczas badania.

Dzieci i młodzież od 1. do 17. roku życia

Przedstawione dane dotyczące skuteczności pochodzą z 2 kontrolowanych badań z udziałem dzieci i młodzieży, trwających do 24 tygodni. Badania te obejmowały 101 pacjentów w następujących grupach wiekowych: 5 pacjentów w wieku od 1. roku do 2 lat, 56 pacjentów w wieku od 2 do < 6 lat, 32 pacjentów w wieku od 6 do < 12 lat, 7 pacjentów w wieku od 12 do < 17 lat oraz 1 pacjent w wieku od 17 do < 18 lat. Pomimo ograniczonej liczebności próby, która nie pozwalała na znaczące porównanie statystyczne, we wszystkich grupach wiekowych zaobserwowano klinicznie znaczące, liczbowe zmniejszenie konieczności żywienia pozajelitowego.

W ramach 12 tygodniowego otwartego badania klinicznego teduglutyd badano u 42 dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 14 lat, z SBS, zależnych od żywienia pozajelitowego. Celem badania była ocena bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i skuteczności teduglutylu, w porównaniu do standardowego leczenia. Przez 12 tygodni badano stosowanie trzech (3) dawek teduglutylu: $0,0125$ mg/kg mc./dobę ($n=8$), $0,025$ mg/kg mc./dobę ($n=14$), oraz $0,05$ mg/kg mc./dobę ($n=15$). Pięciu (5) uczestników włączono do kohorty otrzymującej standardowe leczenie.

Całkowita rezygnacja z żywienia pozajelitowego

W przypadku trzech uczestników badania ($3/15$, 20%) otrzymujących zalecaną dawkę teduglutylu, do 12. tygodnia całkowicie zrezygnowano z żywienia pozajelitowego. Po 4-tygodniowym okresie eliminacji leku, dwóch spośród wymienionych pacjentów powróciło do żywienia pozajelitowego.

Zmniejszenie objętości żywienia pozajelitowego

Średnia wartość zmiany objętości żywienia pozajelitowego w 12. tygodniu, w porównaniu do początku badania, w populacji ITT, określona na podstawie zapisanych zaleceń lekarskich, wynosiła $-2,57 (\pm 3,56)$ l/tydzień, co odpowiada zmniejszeniu objętości średnio o $-39,11\% (\pm 40,79)$, w porównaniu do $0,43 (\pm 0,75)$ l/tydzień, co odpowiada zwiększeniu objętości o $7,38\% (\pm 12,76)$ w kohorcie otrzymującej standardowe leczenie. W 16. tygodniu (4 tygodnie od zakończenia leczenia) zmniejszenie objętości żywienia pozajelitowego było wciąż wyraźnie widoczne, lecz słabsze niż w 12. tygodniu, gdy uczestnicy wciąż otrzymywali teduglutyd (zmniejszenie objętości średnio o $-31,80\% (\pm 39,26)$, w porównaniu do wzrostu o $3,92\% (\pm 16,62)$ w grupie otrzymującej standardowe leczenie).

Zmniejszenie liczby kalorii podawanych z żywieniem pozajelitowym

W 12. tygodniu średnia zmiana w ilości zużytych kalorii podawanych z żywieniem pozajelitowym, w porównaniu do początku badania, w populacji ITT, określona na podstawie zapisanych zaleceń lekarskich, wynosiła $-35,1\% (\pm 53,04)$. Zmiana w kohorcie otrzymującej standardowe leczenie wynosiła odpowiednio $4,31\% (\pm 5,36)$. W 16. tygodniu zużycie kalorii podawanych z żywieniem pozajelitowym nadal spadało, ze zmianą procentową w stosunku do początku badania wynoszącą średnio $-39,15\% (\pm 39,08)$, w porównaniu do $-0,87\% (\pm 9,25)$ w kohorcie otrzymującej standardowe leczenie.

Przypadki zwiększenia objętości żywienia dojelitowego i ilości kalorii podawanych dojelitowo

Na podstawie danych dotyczących zleconego leczenia średnia procentowa zmiana objętości żywienia dojelitowego w 12. tygodniu, w porównaniu do początku badania, w populacji ITT, wynosiła $25,82\% (\pm 41,59)$, w porównaniu do $53,65\% (\pm 57,01)$ w kohorcie otrzymującej standardowe leczenie. Odpowiedni wzrost ilości kalorii podawanych dojelitowo wynosił $58,80\% (\pm 64,20)$ w porównaniu z $57,02\% (\pm 55,25)$ w kohorcie otrzymującej standardowe leczenie.

Skrócenie czasu trwania infuzji

Średnie zmniejszenie liczby dni/tydzień stosowania żywienia pozajelitowego, w 12. tygodniu, w porównaniu do początku badania, w populacji ITT, określone na podstawie zapisanych zaleceń lekarskich, wynosiło $-1,36 (\pm 2,37)$ dni/tydzień, co odpowiada procentowemu zmniejszeniu o $-24,49\% (\pm 42,46)$. W kohorcie otrzymującej standardowe leczenie nie zaobserwowano zmiany w stosunku do początku badania. U czterech uczestników (26,7%) otrzymujących zalecaną dawkę teduglutylu dodatkowo zyskano co najmniej trzy dni bez stosowania żywienia pozajelitowego.

W 12. tygodniu, na podstawie dzienniczek prowadzonych przez pacjentów, uzyskano zmniejszenie ilości godzin na dobę w porównaniu do początku badania średnio o $35,55\% (\pm 35,23)$, co odpowiada zmniejszeniu ilości godzin/dobę przeznaczonych na żywienie pozajelitowe o $-4,18 (\pm 4,08)$, podczas gdy u pacjentów z kohorty otrzymującej standardowe leczenie, w tym samym punkcie czasowym obserwowano jedynie minimalne zmiany tego parametru.

Przeprowadzono dodatkowe 24-tygodniowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie u 59 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 lat zależnych od żywienia pozajelitowego. Celem badania była ocena bezpieczeństwa stosowania/tolerancji, farmakokinetyki oraz skuteczności teduglutylu. Badano dwie dawki teduglutylu: $0,025 \text{ mg/kg mc./dobę}$ ($n=24$) i $0,05 \text{ mg/kg mc./dobę}$ ($n=26$); 9 uczestników włączono do grupy otrzymującej standardowe leczenie. W czasie randomizacji stosowano stratyfikację w oparciu o wiek we wszystkich grupach dawkowania. Poniższe wyniki odnoszą się do populacji ITT otrzymującej zalecaną dawkę $0,05 \text{ mg/kg mc./dobę}$.

Całkowite odstawienie żywienia pozajelitowego

Trzech (3) uczestników badania z grupy dzieci i młodzieży, otrzymujących dawkę $0,05 \text{ mg/kg mc.}$ osiągnęło dodatkowy punkt końcowy w postaci zakończenia żywienia pozajelitowego do 24. tygodnia.

Zmniejszenie objętości żywienia pozajelitowego

W oparciu o dane z dzienniczek pacjenta, 18 (69,2%) uczestników w grupie otrzymującej dawkę $0,05 \text{ mg/kg mc./dobę}$ osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci zmniejszenia objętości żywienia pozajelitowego/płynów dożylnych o $\geq 20\%$ w momencie zakończenia leczenia w porównaniu z początkiem badania. W grupie otrzymującej standardowe leczenie ten punkt końcowy osiągnął 1 (11,1%) uczestnik.

Średnia zmiana objętości żywienia pozajelitowego w 24. tygodniu w porównaniu do początku badania, określona na podstawie danych z dzienniczek pacjenta, wynosiła $-23,30 (\pm 17,50) \text{ ml/kg mc./dobę}$, co odpowiada $-41,57\% (\pm 28,90)$; średnia zmiana w grupie otrzymującej standardowe leczenie wynosiła $-6,03 (\pm 4,5) \text{ ml/kg mc./dobę}$, co odpowiada $-10,21\% (\pm 13,59)$.

Skrócenie czasu trwania infuzji

W 24. tygodniu obserwowano skrócenie czasu infuzji wynoszące $-3,03 (\pm 3,84)$ godzin/dobę w grupie otrzymującej dawkę $0,05 \text{ mg/kg mc./dobę}$, co odpowiada zmianie procentowej o $-26,09\% (\pm 36,14)$. Zmiana w porównaniu do początku badania w kohorcie otrzymującej standardowe leczenie wynosiła $-0,21 (\pm 0,69)$ godziny/dobę ($-1,75\% [\pm 5,89]$).

Średnie zmniejszenie liczby dni/tydzień stosowania żywienia pozajelitowego w 24. tygodniu w porównaniu do początku badania, określone na podstawie danych z dzienniczek pacjenta, wynosiło $-1,34 (\pm 2,24)$ dni/tydzień, co odpowiada zmianie procentowej o $-21,33\% (\pm 34,09)$. Nie zaobserwowano zmniejszenia liczby dni podawania żywienia pozajelitowego/płynów dożylnych na tydzień w grupie otrzymującej standardowe leczenie.

Dorośli

Teduglutyl badano u 17 pacjentów z SBS przydzielonych do pięciu grup terapeutycznych stosujących dawki $0,03$, $0,10$ lub $0,15 \text{ mg/kg mc.}$ teduglutylu raz na dobę, lub $0,05$ lub $0,075 \text{ mg/kg mc.}$ dwa razy na dobę w 21-dniowym, otwartym, wielośrodkowym, mającym na celu ustalenie dawki badaniu klinicznym. Leczenie teduglutylem spowodowało zwiększenie żołądkowo-jelitowego wchłaniania płynów o około $750\text{-}1000 \text{ ml/dobę}$ z równoczesną poprawą wchłaniania makroskładników

odżywczych i elektrolitów; zmniejszenie ilości płynów i makroskładników odżywczych wydalanych przez sztuczną przetokę lub z kałem oraz zwiększenie kluczowych: strukturalnej i funkcjonalnej adaptacji nabłonka jelita. Zmiany strukturalne miały charakter przejściowy i powróciły do wartości wyjściowych w ciągu trzech tygodni po zaprzestaniu leczenia.

W głównym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy III u pacjentów z SBS, którzy wymagali leczenia pozajelitowego, 43 pacjentów zrandomizowano do leczenia teduglutydem w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę, a 43 otrzymywało placebo przez okres do 24 tygodni.

Odsetek pacjentów otrzymujących teduglutyd, u których wystąpiła redukcja żywienia pozajelitowego w zakresie od 20% do 100% w 20 i 24 tygodniu był statystycznie znacząco różny od grupy otrzymującej placebo (27 z 43 pacjentów, 62,8% w porównaniu do 13 z 43 pacjentów, 30,2%, $p=0,002$). Leczenie teduglutydem spowodowało zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe o 4,4 litra/tydzień (z podstawowego zapotrzebowania sprzed leczenia wynoszącego 12,9 litra) w porównaniu do 2,3 litra/tydzień (z podstawowego zapotrzebowania sprzed leczenia wynoszącego 13,2 litra) w grupie otrzymującej placebo w 24. tygodniu. Dwudziestu jeden (21) pacjentów otrzymujących teduglutyd (48,8%) w porównaniu do 9 otrzymujących placebo (20,9%) uzyskało co najmniej jeden dzień zmniejszenia w podawaniu żywienia pozajelitowego ($p=0,008$).

Dziewięćdziesiąt siedem procent (97%) pacjentów (37 z 39 otrzymujących teduglutyd), którzy zakończyli kontrolowane placebo badanie wybrano do kontynuacji leczenia w przedłużonym badaniu długoterminowym, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali 0,05 mg/kg mc. produktu Revestive na dobę przez kolejne 2 lata. W sumie do tego badania przedłużonego włączono 88 pacjentów, w tym 39 pacjentów otrzymujących placebo i 12 pacjentów włączonych, ale niezrandomizowanych w poprzednim badaniu; 65 z 88 pacjentów ukończyło badanie przedłużone. We wszystkich grupach, w których podawano teduglutyd, utrzymana została podwyższona odpowiedź na leczenie w okresie do 2,5 lat przejawiająca się zmniejszeniem objętości żywienia pozajelitowego, uzyskaniem dodatkowych dni w tygodniu niewymagających podawania żywienia pozajelitowego i rezygnacją z żywienia pozajelitowego.

Trzydziestu (30) z 43 pacjentów leczonych teduglutydem, którzy przeszli do badania przedłużonego z badania głównego, poddano 30-miesięcznej kuracji. Spośród nich 28 (93%) uzyskało zmniejszenie o co najmniej 20% konieczności korzystania z żywienia pozajelitowego. U 21 z 22 (96%) pacjentów uczestniczących w badaniu głównym, którzy ukończyli badanie przedłużone, utrzymała się odpowiedź na teduglutyd po dodatkowych 2 latach ciągłego leczenia.

Średnie zmniejszenie konieczności żywienia pozajelitowego ($n=30$) wynosiło 7,55 l/tydzień (obniżenie o 65,6% względem poziomu wyjściowego). Dziesięciu (10) uczestników zaprzestało korzystania z żywienia pozajelitowego podczas leczenia teduglutydem przez 30 miesięcy. Podtrzymywano leczenie teduglutydem nawet w wypadku osób, które nie wymagały już żywienia pozajelitowego. Tych 10 uczestników wymagało dodatkowego żywienia pozajelitowego w okresie od 1,2 roku do 15,5 lat, zaś w okresie przed leczeniem teduglutydem w objętości od 3,5 l/tydzień do 13,4 l/tydzień. Spośród 30 pacjentów, którzy ukończyli badanie, u 21 (70%), 18 (60%) i 18 (60%) pacjentów uzyskano zmniejszenie konieczności żywienia pozajelitowego odpowiednio o 1, 2 lub 3 dni w tygodniu.

Z 39 uczestników, którym podawano placebo, 29 ukończyło 24-miesięczne leczenie teduglutydem. Średnie zmniejszenie konieczności żywienia pozajelitowego wynosiło 3,11 l/tydzień (dodatkowe obniżenie o 28,3%). Szesnastu (16, 55,2%) z 29 uczestników, którzy ukończyli badanie, uzyskało zmniejszenie o co najmniej 20% konieczności korzystania z żywienia pozajelitowego. Na końcu badania 14 (48,3%), 7 (24,1%) i 5 (17,2%) pacjentów uzyskało zmniejszenie konieczności żywienia pozajelitowego o odpowiednio 1, 2 lub 3 dni w tygodniu. Dwóch (2) uczestników zaprzestało korzystania z żywienia pozajelitowego podczas leczenia produktem Revestive.

Z 12 uczestników, którzy nie zostali zrandomizowani do badania głównego, 6 ukończyło 24-miesięczne leczenie teduglutydem. Średnie zmniejszenie konieczności żywienia pozajelitowego

wynosiło 4,0 l/tydzień (obniżenie o 39,4% względem poziomu wyjściowego – początku badania przedłużonego), zaś 4 z 6 uczestników, którzy je ukończyli (66,7%), uzyskało zmniejszenie o co najmniej 20% konieczności korzystania z żywienia pozajelitowego. Na końcu badania 3 (50%), 2 (33%) i 2 (33%) uczestników uzyskało zmniejszenie konieczności żywienia pozajelitowego o odpowiednio, 1, 2 lub 3 dni w tygodniu. Jeden pacjent zaprzestał korzystania z żywienia pozajelitowego podczas leczenia teduglutydem.

W kolejnym podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy III u pacjentów z SBS, którzy wymagali żywienia pozajelitowego, pacjenci otrzymywali dawkę 0,05 mg/kg mc./dobę (n=35), dawkę 0,10 mg/kg mc./dobę (n=32) teduglutylidu lub placebo (n=16) przez okres do 24 tygodni.

Pierwszorzędowa analiza skuteczności nie wykazała statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupą otrzymującą teduglutylid w dawce 0,10 mg/kg mc./dobę i grupą otrzymującą placebo, podczas gdy odsetek badanych otrzymujących rekomendowaną dawkę teduglutylidu 0,05 mg/kg mc./dobę osiągających co najmniej 20% obniżenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe w tygodniu 20 i 24 był statystycznie istotny w stosunku do placebo (46% *versus* 6,3%, $p < 0,01$). Leczenie teduglutylidem spowodowało zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe o 2,5 litra/tydzień (z podstawowego zapotrzebowania sprzed leczenia wynoszącego 9,6 litra) w porównaniu z 0,9 litra/tydzień (z podstawowego zapotrzebowania sprzed leczenia wynoszącego 10,7 litra) w grupie placebo w 24 tygodniu.

Leczenie teduglutylidem pobudzało rozrost nabłonka chłonnego poprzez znaczące zwiększenie wysokości kosmków w jelicie cienkim.

Sześćdziesięciu pięciu (65) pacjentów z SBS włączono do obserwacyjnego badania przedłużonego maksymalnie o kolejne 28 tygodni. Pacjenci otrzymujący teduglutylid stosowali swoją dotychczasową dawkę również w fazie przedłużonej, podczas gdy pacjenci otrzymujący placebo zostali randomizowani do aktywnego leczenia dawką 0,05 lub 0,10 mg/kg mc./dobę.

U 75% pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 20% zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe w tygodniach 20 i 24 we wstępnym badaniu uzyskano podtrzymanie odpowiedzi na teduglutylid w okresie do jednego roku ciągłego leczenia.

Średnie zmniejszenie objętości tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe wynosiło 4,9 litra/tydzień (52% zmniejszenie wobec podstawowego zapotrzebowania sprzed leczenia) po jednym roku ciągłego leczenia teduglutylidem.

Dwóch (2) pacjentów przyjmujących zalecaną dawkę teduglutylidu zaprzestało żywienia pozajelitowego do 24 tygodnia. Kolejny pacjent w badaniu obserwacyjnym zaprzestał żywienia pozajelitowego.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Revestive w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu SBS (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wehłanianie

Po wstrzyknięciu podskórnym teduglutylid szybko się wehłaniał, osiągając maksymalny poziom w surowicy po około 3-5 godzinach po podaniu dawki w przypadku wszystkich wielkości dawek. Całkowita biodostępność teduglutylidu po podaniu podskórnym jest wysoka (88%). Nie zaobserwowano gromadzenia się teduglutylidu po wielokrotnym podaniu podskórnym.

Dystrybucja

Po podaniu podskórnym objętość dystrybucji teduglutylidu u pacjentów z SBS wynosi 26 litrów.

Metabolizm

Metabolizm teduglutylidu nie jest w pełni poznany. Ponieważ teduglutyd jest peptydem, prawdopodobne jest, że podlega zasadniczemu mechanizmowi metabolizmu peptydów.

Eliminacja

Okres półtrwania końcowej fazy eliminacji teduglutylidu wynosi około 2 godzin. Po podaniu dożylnym klirens osoczowy teduglutylidu wynosił około 127 ml/godzinę/kg, co odpowiada wskaźnikowi przesączania kłębuszkowego (*ang. glomerular filtration rate, GFR*). Eliminacja przez nerki została potwierdzona w badaniu farmakokinetyki u pacjentów z niewydolnością nerek. Nie zaobserwowano gromadzenia się teduglutylidu po wielokrotnym podaniu podskórnym.

Liniowość

Szybkość i stopień wchłaniania teduglutylidu są proporcjonalne dla podawanych podskórnymi pojedynczych i wielokrotnych dawek do 20 mg.

Zależności farmakokinetyczne w poszczególnych populacjach

Dzieci i młodzież

W populacyjnym modelowaniu farmakokinetyki opartym o próbki pobrane po podskórnym podaniu dobowej dawki wynoszącej 0,05 mg/kg mc. wykazało podobną wartość C_{max} , uzyskując efektywną odpowiedź we wszystkich grupach wiekowych (od 4. miesiąca wieku skorygowanego do 17 lat). Jednak w porównaniu do osób dorosłych, u dzieci i młodzieży w wieku od 4 miesięcy do 17 lat obserwowano mniejszą ekspozycję (AUC) oraz krótszy okres półtrwania. Profil farmakokinetyczny teduglutylidu u dzieci i młodzieży, oceniany na podstawie klirensu i objętości dystrybucji, różnił się od obserwowanego u osób dorosłych po uwzględnieniu różnicy w masie ciała. W szczególności dotyczy to zmniejszenia wartości klirensu wraz z rosnącym wiekiem, od dzieci w wieku 4 miesięcy do osób dorosłych. Nie ma dostępnych danych dotyczących dzieci i młodzieży z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek oraz ze schyłkową niewydolnością nerek.

Płeć

W badaniach klinicznych nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pomiędzy płciami.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu fazy I nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce teduglutylidu między zdrowymi pacjentami w wieku poniżej 65 lat, a pacjentami w wieku powyżej 65 lat. Dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat i powyżej są ograniczone.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu fazy I badano wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę teduglutylidu po podaniu podskórnym w dawce 20 mg. Maksymalna ekspozycja i całkowity zakres ekspozycji na teduglutyd po pojedynczych, podskórnych podaniach w dawce 20 mg były niższe (10-15%) u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do zdrowych pacjentów z grupy kontrolnej.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu fazy I badano wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę teduglutylidu po podaniu podskórnym w dawce 10 mg. Wraz z postępującymi zaburzeniami czynności nerek do schyłkowej niewydolności (i włącznie z nią) podstawowe parametry farmakokinetyczne teduglutylidu zwiększyły się 2,6- (AUC_{inf}) i 2,1-krotnie (C_{max}), w porównaniu do zdrowych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W podprzewlekłych i przewlekłych badaniach toksykologicznych zaobserwowano przerost pęcherzyka żółciowego, dróg wątrobowo-żółciowych i dróg trzustkowych. Obserwacje te były przypuszczalnie związane z oczekiwanym, zamierzonym działaniem farmakologicznym teduglutylidu i były w różnym stopniu odwracalne w ciągu trwającego 8-13 tygodni okresu zdrowienia po długotrwałym podawaniu.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniach przedklinicznych stwierdzono ciężkie ziarniniakowe zapalenia związane z miejscami wstrzyknięcia.

Rakotwórczość/ mutagenność

Standardowy zestaw testów na genotoksyczność nie wykazał genotoksycznego działania teduglutylidu.

W badaniu rakotwórczości na szczurach u samców narażonych na stężenie teduglutylidu w osoczu około 32- i 155-krotnie wyższe niż osiągnięte u pacjentów, u których zastosowano zalecaną dawkę dobową, wykryto łagodne nowotwory, łącznie z nowotworami nabłonka dróg żółciowych (występujące odpowiednio z częstością 1 z 44 i 4 z 48 przypadków).

U 1 z 50 samców i 5 z 50 samców narażonych na stężenie teduglutylidu w osoczu około 10- i 155-krotnie wyższe, niż osiągnięte u pacjentów, u których zastosowano zalecaną dawkę dobową, stwierdzono gruczolaki błony śluzowej jelita cienkiego. Ponadto, zaobserwowano gruczolakorak jelita cienkiego u samca szczura, któremu podawano najmniejszą badaną dawkę (około 10-krotność marginesu ekspozycji osocza zwierzęcia do osocza człowieka).

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Badania toksycznego wpływu teduglutylidu na rozród i rozwój potomstwa wykonano na szczurach i królikach z zastosowaniem dawki podskórnej 0,2, 10 i 50 mg/kg mc./dobę. Stosowanie teduglutylidu nie wiązało się z wpływem na zdolności reprodukcyjne, rozwój wewnątrzmaciczny lub parametry rozwojowe mierzone w badaniach oceniających płodność, rozwój zarodków i płodów oraz rozwój pre- i postnatalny. Dane farmakokinetyczne wykazały, że ekspozycja płodów królików i młodych szczurów na teduglutylid była bardzo niska.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

L-histydyna

Mannitol

Sodu diwodorofosforan jednowodny

Disodu fosforan siedmiowodny

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Fiolka przed otwarciem

4 lata.

Produkt po rekonstytucji

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu po przygotowaniu do użycia przez okres 24 godzin w temperaturze do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po przygotowaniu, chyba że zastosowana metoda rekonstytucji zapobiega skażeniu mikrobiologicznemu.

Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania ponosi użytkownik. W normalnych warunkach, czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że rekonstrukcja produktu odbyła się w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek

3 ml fiolka (szklana) z gumowym (bromobutylovym) korkiem, zawierająca 1,25 mg teduglutynu.

Rozpuszczalnik

Ampułka-strzykawka (szklana) z tłokami (bromobutylovymi) zawierająca 0,5 ml rozpuszczalnika.

Opakowanie zawiera 28 fiolek proszku z 28 ampułko-strzykawkami.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Określenie liczby fiolek potrzebnych do podania jednej dawki należy opierać na indywidualnej masie pacjenta i zalecanej dawce 0,05 mg/kg mc. na dobę. Lekarz podczas każdej wizyty powinien zważyć pacjenta, ustalić dawkę dobową stosowaną do następnej wizyty i odpowiednio poinformować pacjenta.

Tabele z informacjami o objętościach wstrzyknięć w zależności od zalecanej dawki przy danej masie ciała u dzieci i młodzieży przedstawiono w punkcie 4.2.

Ampułko-strzykawkę należy połączyć z igłą do rekonstrukcji.

Proszek w fiołce należy rozpuścić poprzez dodanie całego rozpuszczalnika z ampułko-strzykawki.

Fiołką nie można potrząsać, ale można ją przesuwać pomiędzy dłońmi i delikatnie, jednokrotnie obrócić dnem do góry. Po uzyskaniu w fiołce klarownego, bezbarwnego roztworu należy pobrać roztwór do wstrzykiwań do strzykawki do wstrzykiwań o pojemności 1 ml (lub strzykawki do wstrzykiwań o pojemności 0,5 ml lub mniejszej, do stosowania u dzieci) z podziałką 0,02 ml lub mniejszą (niedołączona do opakowania).

Jeżeli konieczne jest użycie dwóch fiolek, należy powtórzyć procedurę dla drugiej fiołki i pobrać dodatkowy roztwór do wstrzykiwań do strzykawki do wstrzykiwań napełnionej roztworem z pierwszej fiołki. Należy usunąć każdą ilość roztworu, która przekracza przepisaną dawkę.

Roztwór należy wstrzyknąć podskórnie na oczyszczonej powierzchni brzucha lub, gdy to niemożliwe, uda (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania) przy użyciu cienkiej igły do wstrzykiwań podskórnych, odpowiedniej do stosowania u dzieci i młodzieży.

Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania i wstrzykiwania produktu Revestive zamieszczono w ulotce dla pacjenta.

Nie należy stosować roztworu, jeśli jest mętny lub zawiera cząstki stałe.

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Wszystkie igły i strzykawki należy wyrzucić do pojemnika na ostre odpady.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68,
Irlandia
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/787/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 sierpnia 2012 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 czerwca 2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revestive 5 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka proszku zawiera 5 mg teduglutynu*.

Po rekonstytucji każda fiolka zawiera 5 mg teduglutynu w 0,5 ml roztworu, co odpowiada stężeniu 10 mg/ml.

*Analog glukagonopodobnego-peptydu 2 (ang. *glucagon-like peptide-2*, GLP-2), produkowany w komórkach *Escherichia coli* za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Proszek jest biały, a rozpuszczalnik przejrzysty i bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Revestive jest wskazany do stosowania u pacjentów od 4. miesiąca wieku skorygowanego i powyżej z zespołem krótkiego jelita (ang. Short Bowel Syndrome, SBS). Stan pacjentów po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym powinien być stabilny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu SBS.

Nie należy rozpoczynać leczenia do chwili, kiedy można przyjąć, że stan pacjenta jest stabilny po okresie adaptacji jelita. Przed rozpoczęciem leczenia należy zoptymalizować i ustabilizować dożylną podaż płynów i pokarmów.

Ocena kliniczna przeprowadzana przez lekarza powinna uwzględniać indywidualne cele terapeutyczne i preferencje pacjenta. Leczenie należy przerwać, jeżeli nie uzyska się ogólnej poprawy stanu pacjenta. U wszystkich pacjentów należy na bieżąco ściśle monitorować skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia klinicznego.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka produktu Revestive to 0,05 mg/kg masy ciała raz na dobę. Objętość wstrzyknięć w zależności od masy ciała przedstawiono poniżej, w Tabeli 1. Z powodu niejednorodności populacji chorych z SBS, w przypadku niektórych pacjentów należy rozważyć ściśle monitorowane

zmniejszanie dawki dobowej w celu optymalizacji tolerancji leczenia. W przypadku pominięcia dawki należy wstrzyknąć ją jak najszybciej tego samego dnia.

Wynik leczenia należy ocenić po upływie 6 miesięcy. Ograniczone dane z badań klinicznych wykazały, że u niektórych pacjentów czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie może być wydłużony (tj. u pacjentów, u których zachowany jest odcinek okrężniczo-odbytniczy lub końcowy odcinek jelita krętego); jeśli nie obserwuje się poprawy po upływie 12 miesięcy, należy ponownie rozważyć potrzebę kontynuacji leczenia.

Leczenie ciągłe zaleca się u pacjentów, u których odstąpiono od żywienia pozajelitowego.

Tabela 1

Masa ciała	Produkt o mocy 5 mg Objętość wstrzyknięcia
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
50-53 kg	0,26 ml
54-57 kg	0,28 ml
58-61 kg	0,30 ml
62-65 kg	0,32 ml
66-69 kg	0,34 ml
70-73 kg	0,36 ml
74-77 kg	0,38 ml
78-81 kg	0,40 ml
82-85 kg	0,42 ml
86-89 kg	0,44 ml
90-93 kg	0,46 ml

Dzieci i młodzież (w wieku ≥ 1 roku)

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem personelu medycznego posiadającego doświadczenie w leczeniu SBS u dzieci i młodzieży.

Zalecana dawka produktu Revestive u dzieci i młodzieży (w wieku od 1 do 17 lat) jest taka sama jak u dorosłych (0,05 mg/kg masy ciała raz na dobę). Objętość wstrzyknięć produktu o mocy 5 mg na fiolkę w zależności od masy ciała przedstawiono poniżej, w Tabeli 2. Dla dzieci i młodzieży dostępny jest również produkt o mocy 1,25 mg na fiolkę (pacjenci o masie ciała < 20 kg).

W przypadku pominięcia dawki, należy wstrzyknąć ją tak szybko jak to możliwe, tego samego dnia. Zalecany czas trwania leczenia to 6 miesięcy. Po tym czasie należy przeprowadzić ocenę wyniku leczenia. U dzieci w wieku poniżej dwóch lat leczenie należy oceniać po 12 tygodniach. Dane dotyczące leczenia dzieci i młodzieży w okresie dłuższym niż 6 miesięcy nie są dostępne (patrz punkt 5.1).

Tabela 2

Masa ciała	Produkt o mocy 5 mg Objętość wstrzyknięcia
10-11 kg	0,05 ml
12-13 kg	0,06 ml
14-17 kg	0,08 ml
18-21 kg	0,10 ml
22-25 kg	0,12 ml
26-29 kg	0,14 ml
30-33 kg	0,16 ml
34-37 kg	0,18 ml
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
≥50 kg	Patrz Tabela 1, w punkcie „Dorośli”.

Populacja pediatryczna (w wieku od 4 do mniej niż 12 miesięcy)

U pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 do mniej niż 12 miesięcy należy stosować produkt leczniczy Revestive o mocy 1,25 mg na fiolkę. Informacje dotyczące dawkowania, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Revestive 1,25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

U dzieci i młodzieży oraz dorosłych z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności modyfikacji dawkowania. U dzieci i młodzieży oraz dorosłych z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 50 ml/min) oraz schyłkową niewydolnością nerek, dawkę dobową należy zmniejszyć o 50% (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

W oparciu o badanie przeprowadzone wśród pacjentów zakwalifikowanych do grupy B według skali Childa-Pugha nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Produkt Revestive nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Populacja pediatryczna (w wieku <4 miesięcy)

Brak danych dotyczących stosowania u dzieci poniżej 4. miesiąca wieku skorygowanego.

Sposób podawania

Po rekonstytucji roztwór należy podawać raz na dobę jako podskórne wstrzyknięcie, zmieniając kolejno miejsca wstrzyknięć o 1 między 4 kwadrantami brzucha. W przypadku, gdy wstrzyknięcie w brzuch jest niemożliwe ze względu na ból, zbliznowacenie lub stwardnienie tkanki, można również wykonać wstrzyknięcie w udo. Produktu Revestive nie wolno podawać dożylnie lub domięśniowo.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na śladową obecność tetracyklin.

Wykryty lub podejrzewany nowotwór.

Nie stosować u pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego, w tym z nowotworami wątroby, dróg żółciowych i trzustki w wywiadzie w trakcie ostatnich pięciu lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zdecydowanie zaleca się, aby zapisywać nazwę oraz numer serii produktu przy każdym podaniu produktu Revestive. Pozwoli to powiązać daną serię produktu z pacjentem.

Dorośli

Polipy jelita grubego

W momencie rozpoczęcia leczenia produktem Revestive należy wykonać kolonoskopię z usunięciem polipów. W ciągu dwóch pierwszych lat leczenia produktem Revestive zaleca się wykonywanie kontrolnej kolonoskopii (lub alternatywnego badania obrazowego) raz na rok. Zaleca się wykonywanie kolejnych kolonoskopii co najmniej co pięć lat. W oparciu o charakterystykę pacjenta (np. wiek, choroba podstawowa) należy dokonać indywidualnej oceny dotyczącej zwiększonej częstości wykonywania badań. Patrz także punkt 5.1. W przypadku wykrycia polipa zalecane jest postępowanie zgodne z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi polipów. W przypadku stwierdzenia nowotworu leczenie produktem Revestive musi zostać przerwane (patrz punkt 4.3).

Nowotwory przewodu pokarmowego, w tym wątroby i dróg żółciowych

W badaniu rakotwórczości na szczurach stwierdzono łagodne nowotwory jelita cienkiego i pozawątrobowych dróg żółciowych. Obserwacji tych nie potwierdzono w badaniach klinicznych trwających ponad 1 rok. W przypadku wykrycia nowotworu należy go usunąć. W przypadku stwierdzenia nowotworu leczenie produktem Revestive musi zostać przerwane (patrz punkty 4.3. i 5.3).

Pęcherzyk żółciowy i drogi żółciowe

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki zapalenia pęcherzyka żółciowego, zapalenia dróg żółciowych i kamicy żółciowej. Zasadność kontynuowania leczenia produktem Revestive należy ocenić ponownie w przypadku wystąpienia objawów ze strony pęcherzyka żółciowego lub dróg żółciowych.

Choroby trzustki

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki działań niepożądanych związanych z trzustką, takie jak przewlekłe i ostre zapalenie trzustki, zwężenie przewodów trzustkowych, zakażenie trzustki i zwiększenie aktywności amylazy i lipazy we krwi. Zasadność kontynuowania leczenia produktem Revestive należy ocenić ponownie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z trzustką.

Monitorowanie czynności jelita cienkiego, pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych, oraz trzustki

Pacjenci z SBS powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia klinicznego. Zwykle obejmuje ona obserwację objawów przedmiotowych i podmiotowych czynności jelita cienkiego, pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych oraz trzustki, a także, jeśli jest to wskazane, dodatkowe badania laboratoryjne i odpowiednie badania obrazowe.

Niedrożność jelit

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki niedrożności jelit. Zasadność kontynuowania leczenia produktem Revestive należy ocenić ponownie w przypadku nawracającej niedrożności jelit.

Przewodnienie i równowaga elektrolitowa

Aby uniknąć przewodnienia lub odwodnienia, u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Revestive konieczne jest staranne dostosowanie żywienia pozajelitowego. Podczas leczenia należy dokładnie kontrolować równowagę wodno-elektrolitową, szczególnie w początkowym okresie, jak i w przypadku przerwania leczenia produktem Revestive.

Przewodnienie:

W badaniach klinicznych obserwowano u pacjentów przewodnienie. Objawy niepożądane związane z przewodnieniem występowały najczęściej podczas pierwszych 4 tygodni leczenia i zmniejszały się w czasie leczenia.

Z powodu zwiększonego wchłaniania płynów, pacjenci z chorobami układu krążenia, takimi jak niewydolność serca i nadciśnienie tętnicze, powinni pozostawać pod obserwacją w celu wykrycia przewodnienia, szczególnie w trakcie rozpoczynania leczenia. Pacjenci powinni być pouczeni o konieczności konsultacji z lekarzem w przypadku nagłego przyrostu masy ciała, obrzęku twarzy, obrzęku kostek i (lub) duszności. Zasadniczo, przewodnienia można uniknąć przez odpowiednią i wykonaną we właściwym momencie ocenę potrzeb żywienia pozajelitowego. Oceny takiej należy dokonywać częściej w ciągu pierwszych miesięcy leczenia.

W badaniach klinicznych obserwowano występowanie zastoinowej niewydolności serca. Zasadność kontynuowania leczenia produktem Revestive należy ocenić ponownie w przypadku znaczącego nasilenia się choroby układu krążenia.

Odwodnienie:

Pacjenci z SBS są podatni na odwodnienie, które może prowadzić do ostrej niewydolności nerek. Podczas stosowania produktu Revestive należy ostrożnie zmniejszać dożylną podaż płynów. Nie należy nagle przerywać dożylnego podawania płynów. Po zmniejszeniu podaży płynów należy ocenić bilans płynów pacjenta i, w razie potrzeby, podjąć działania mające na celu wyrównanie bilansu.

Jednocześnie przyjmowane produkty lecznicze

Pacjenci otrzymujący jednocześnie produkty lecznicze podawane drogą doustną wymagające ustalenia dawki lub produkty z wąskim indeksem terapeutycznym powinni podlegać ścisłej obserwacji ze względu na potencjalnie nasilone wchłanianie (patrz punkt 4.5).

Szczególne stany kliniczne

Nie badano produktu Revestive u pacjentów z jednocześnie występującymi ciężkimi, klinicznie niestabilnymi chorobami (np. układu krwionośnego, oddechowego, nerek, zakażenia, endokrynologicznymi, wątroby lub OUN) lub u pacjentów z nowotworami w wywiadzie w ciągu ostatnich pięciu lat (patrz punkt 4.3). Zalecane jest zachowanie ostrożności w trakcie stosowania produktu Revestive.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano produktu Revestive u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dane zebrane na podstawie stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie sugerują potrzeby ograniczania zastosowania.

Przerwanie leczenia produktem Revestive

Z powodu ryzyka odwodnienia przerwanie leczenia produktem Revestive należy przeprowadzić z zachowaniem ostrożności.

Dzieci i młodzież

Patrz również środki ostrożności dotyczące osób dorosłych.

Polipy jelita grubego/nowotwory

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Revestive u wszystkich dzieci i młodzieży należy przeprowadzić badanie na obecność krwi utajonej w kale. W przypadku wykrycia w stolcu krwi o nieznanym pochodzeniu wymagana jest kolonoskopia/sigmoidoskopia. Następnie, podczas stosowania produktu Revestive, kolejne badania na obecność krwi utajonej w kale należy przeprowadzać u dzieci i młodzieży raz do roku.

Zaleca się przeprowadzenie kolonoskopii/sigmoidoskopii u wszystkich dzieci i młodzieży po roku leczenia, a następnie, podczas kontynuacji leczenia produktem Revestive, raz na 5 lat oraz w przypadku nowego lub niewyjaśnionego krwawienia z przewodu pokarmowego.

Substancje pomocnicze

Produkt Revestive zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Revestive pacjentom ze znaną nadwrażliwością na tetracykliny (patrz punkt 4.3).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi. Badanie *in vitro* wykazało, że teduglutyd nie hamuje działania metabolizujących leki enzymów cytochromu P450. W oparciu o efekt działania farmakodynamicznego teduglutylidu istnieje możliwość zwiększonego wchłaniania jednocześnie stosowanych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4)

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu Revestive u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Revestive w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy teduglutyd przenika do mleka ludzkiego. U szczurów średnie stężenie teduglutylidu w mleku stanowiło mniej niż 3% stężenia w osoczu matki po pojedynczym podskórnym podaniu dawki 25 mg/kg mc. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Revestive w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu teduglutylidu na płodność u ludzi. Dane z badań na zwierzętach nie wykazały żadnego upośledzenia płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Revestive wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże w badaniach klinicznych zgłaszano przypadki omdlenia (patrz punkt 4.8). Takie zdarzenia mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane zostały zebrane w 2 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących teduglutylidu z udziałem 109 pacjentów z SBS, otrzymujących dawkę 0,05 mg/kg mc./dobę i 0,10 mg/kg mc./dobę przez okres do 24 tygodni. U około 52% pacjentów leczonych teduglutylidem wystąpiły działania niepożądane (w porównaniu z 36% pacjentów, którym podawano placebo). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból brzucha i wzdęcia (45%), zakażenia układu oddechowego (28%) (w tym zapalenie jamy nosowo-gardłowej, grypa, zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zakażenia dolnych dróg oddechowych), nudności (26%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (26%), ból głowy (16%) i wymioty (14%). U około 38% pacjentów ze stomią wystąpiły żołądkowo-jelitowe powikłania stomii. Większość tych objawów miała przebieg łagodny lub umiarkowany.

W długoterminowym badaniu będącym przedłużeniem badania głównego, prowadzonym metodą otwartej próby, nie stwierdzono nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów przyjmujących teduglutyd w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę w okresie do 30 miesięcy.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W poniższej tabeli działania niepożądane zostały uszeregowane zgodnie z klasyfikacją MedDRA oraz częstością występowania. Częstość została określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Wszystkie objawy niepożądane rozpoznane w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały oznaczone *kursywą*.

Częstość	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Klasyfikacja układów i narządów				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia dróg oddechowych*	<i>Schorzenia grypopodobne</i>		
Zaburzenia układu immunologicznego				<i>Nadwrażliwość</i>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszony apetyt Przewodnienie		
Zaburzenia psychiczne		Niepokój Bezsenna		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy			
Zaburzenia serca		Zastoinowa niewydolność serca		
Zaburzenia naczyniowe			Omdlenie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel Duszność		
Zaburzenia żołądka i jelit	Wzdęcia brzucha Ból brzucha Nudności Wymioty	Polipy w obrębie jelita grubego Zwężenie okrężnicy Wzdęcia Niedrożność jelit Zwężenie przewodu trzustkowego Zapalenie trzustki [†] Zwężenie jelita cienkiego	Polipy w obrębie dwunastnicy	<i>Polipy w obrębie układu pokarmowego</i>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Cholestaza Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia [‡]	Obrzęki obwodowe		<i>Przewodnienie</i>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Powikłania w postaci przetoki w obrębie układu pokarmowego			

Częstość	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Klasyfikacja układów i narządów				
*	Dotyczy objawów opisywanych następującymi terminami: zapalenie jamy nosowo-gardłowej, grypa, zakażenia górnych dróg oddechowych i zakażenia dolnych dróg oddechowych			
†	Dotyczy objawów opisywanych następującymi terminami: zapalenie trzustki, <i>ostre zapalenie trzustki</i> oraz przewlekłe zapalenie trzustki.			
‡	Dotyczy objawów opisywanych następującymi terminami: krwaki w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia oraz krwotok w miejscu wstrzyknięcia.			

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunogenność

Zgodnie z potencjalnymi właściwościami immunogennymi produktów leczniczych zawierających peptydy, stosowanie produktu Revestive może prawdopodobnie powodować pojawienie się przeciwciał. W oparciu o połączone dane z dwóch badań przeprowadzonych u osób dorosłych z SBS (6-miesięczne, randomizowane, kontrolowane badanie z wykorzystaniem placebo, z otwartym, 24-miesięcznym rozszerzeniem), pojawienie się przeciwciał przeciw teduglutydowi u osób, które otrzymywały teduglutyd podskórnie w dawce 0,05 mg/kg mc. raz na dobę, wystąpiło u 3% osób (2/60) w miesiącu 3., 17% (13/77) w miesiącu 6., 24% (16/67) w miesiącu 12., 33% (11/33) w miesiącu 24. oraz u 48% (14/29) w miesiącu 30. W badaniu fazy 3 z udziałem pacjentów z SBS, którzy otrzymywali teduglutyd przez okres ≥ 2 lat, u 28% pacjentów pojawiły się przeciwciała przeciw białkom *E. coli* (pozostałości białek komórek, w których wytworzone zostało białko). Powstawanie przeciwciał nie wiązało się z klinicznie istotnymi obserwacjami dotyczącymi bezpieczeństwa, zmniejszoną skutecznością lub zmienioną farmakokinetyką Revestive.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 26% pacjentów z SBS leczonych teduglutydem, w porównaniu do 5% pacjentów otrzymujących placebo. Reakcje te obejmowały krwaki w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia oraz krwotok w miejscu wstrzyknięcia (patrz również punkt 5.3). W większości przypadków reakcje miały charakter umiarkowany i w żadnym przypadku nie doprowadziły do zaprzestania podawania produktu leczniczego.

Białko C-reaktywne

W trakcie siedmiu pierwszych dni leczenia teduglutydem obserwowano niewielkie zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego o około 25 mg/l, które stale zmniejszało się w trakcie podawania kolejnych wstrzyknięć. Po 24 tygodniach leczenia teduglutydem wykazano u pacjentów niewielkie ogólne zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, średnio o około 1,5 mg/l. Zmiany te nie były związane z jakimikolwiek zmianami innych parametrów laboratoryjnych, ani z jakimikolwiek zgłaszanymi objawami klinicznymi. Nie stwierdzono klinicznie istotnego średniego wzrostu stężenia białka C-reaktywnego względem poziomu wyjściowego podczas długoterminowego leczenia teduglutydem w okresie do 30 miesięcy.

Dzieci i młodzież

W dwóch zakończonych badaniach klinicznych uczestniczyło 87 pacjentów pediatrycznych (w wieku od 1 do 17 lat), którym podawano teduglutyd przez okres do 6 miesięcy. U żadnego z pacjentów zdarzenie niepożądane nie spowodowało przerwania uczestnictwa w badaniu. Ogólnie profil bezpieczeństwa teduglutylu (w tym rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych oraz immunogenność) u dzieci i młodzieży (w wieku od 1 do 17 lat) był podobny jak u osób dorosłych.

Profil bezpieczeństwa obserwowany w trzech zakończonych badaniach klinicznych z udziałem dzieci (w wieku od 4. do <12. miesiąca wieku skorygowanego) był zgodny z profilem obserwowanym w poprzednich badaniach z udziałem dzieci i młodzieży, i nie zidentyfikowano żadnych nowych kwestii związanych z bezpieczeństwem.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania długoterminowego u dzieci i młodzieży. Nie ma danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 4. miesiąca.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Maksymalna dawka teduglutylidu badana w trakcie rozwoju klinicznego wynosiła 86 mg/dobę, przez 8 dni. Nie odnotowano nieoczekiwanych układowych objawów niepożądanych (patrz punkt 4.8).

W przypadku przedawkowania pacjent powinien być ściśle obserwowany przez lekarza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Pozostałe leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm, inne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm, kod ATC: A16AX08.

Mechanizm działania

Naturalnie występujący u ludzi glukagonopodobny peptyd 2 (ang. GLP-2) jest wydzielanym przez komórki L jelita peptydem, który wzmacnia przepływ krwi w jelitach i żył wrotnej, hamuje wydzielanie kwasu solnego w żołądku i zmniejsza motorykę jelit. Teduglutyd jest analogiem GLP-2. W kilku badaniach nieklinicznych wykazano, że teduglutyd wpływa na ochronę integralności błon śluzowych, stymulując naprawę i normalny wzrost jelit poprzez zwiększoną wysokość kosmków i głębokość krypt.

Działanie farmakodynamiczne

Podobnie jak GLP-2, teduglutyd jest związkem o długości 33 aminokwasów z podstawionym aminokwasem glicyny w miejsce alaniny w drugiej pozycji N-końca. Pojedyncze podstawienie aminokwasu w stosunku do naturalnie występującego GLP-2 powoduje, w warunkach *in vivo*, oporność na rozkład przez enzym dipeptydylopeptydazę IV (ang. DPP-IV), co przekłada się na wydłużony okres półtrwania. Teduglutyd zwiększa wysokość kosmków i głębokość krypt nabłonka wyściełającego jelito.

W oparciu o wyniki z badań przedklinicznych (patrz punkty 4.4 oraz 5.3) i proponowany mechanizm działania z wpływem troficznym na tkanki jelita, wydaje się istnieć ryzyko pobudzenia niekontrolowanego rozrostu komórek nabłonka jelita cienkiego i (lub) jelita grubego. Przeprowadzone badania kliniczne ani nie wykluczyły, ani nie potwierdziły zwiększenia tego ryzyka. Podczas badań klinicznych wystąpiło kilka przypadków łagodnych polipów jelita, jednakże ich częstość nie była zwiększona w porównaniu do pacjentów, którym podawano placebo. Oprócz konieczności wykonania kolonoskopii z usunięciem polipów przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.4), każdego pacjenta należy ocenić w oparciu o indywidualną charakterystykę pacjenta (np. wiek, choroba podstawowa, wcześniejsze występowanie polipów itd.) w celu stwierdzenia konieczności wzmożonego nadzoru.

Skuteczność kliniczna

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku od 4 do mniej niż 12 miesięcy

Przedstawione dane dotyczące skuteczności pochodzą z 1 głównego badania z grupą kontrolną i 1 głównego badania bez grupy kontrolnej trwających 28 tygodni oraz 2 badań kontynuacyjnych obejmujących maksymalnie 9 cykli (każdy cykl trwał 24 tygodnie) leczenia teduglutydem. Badania te obejmowały niemowlęta w wieku skorygowanym od 4 do <12 miesięcy: 10 niemowląt (2 niemowlęta w wieku od 4 do <6 miesięcy, 8 niemowląt w wieku od 6 do <12 miesięcy) w badaniu kontrolowanym (5 w grupie leczonej teduglutydem i 5 w grupie otrzymującej standardowe leczenie), 2 niemowląt w badaniu bez grupy kontrolnej (oba niemowlęta otrzymywały leczenie). W głównym badaniu z grupą kontrolną 6 z 10 niemowląt ukończyło badanie i kontynuowało udział w badaniu kontynuacyjnym (5 leczonych i 1 nieleczone). W głównym badaniu bez grupy kontrolnej 2 niemowlęta ukończyły badanie i kontynuowały udział w drugim badaniu kontynuacyjnym (oba niemowlęta otrzymywały leczenie). Niemowlęta w tych badaniach były leczone teduglutydem w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę. Pomimo ograniczonej liczebności próby zarówno w badaniach głównych, jak i w kontynuacyjnych, zaobserwowano klinicznie znaczące, ilościowe zmniejszenie potrzeby żywienia pozajelitowego.

Główne badanie z grupą kontrolną

Całkowite odstawienie żywienia pozajelitowego

Żaden z uczestników nie uzyskał autonomii jelitowej, tj. całkowitego odstawienia żywienia pozajelitowego, ani w trakcie badań głównych, ani w trakcie badań kontynuacyjnych.

Zmniejszenie objętości żywienia pozajelitowego

W głównym badaniu z grupą kontrolną, na podstawie danych z dzienników pacjenta, u 3 (60,0%) uczestników włączonych do grupy TED i 1 (20,0%) uczestnika w grupie otrzymującej standardowe leczenie wykazano zmniejszenie objętości pokarmu podawanego pozajelitowo na koniec leczenia o co najmniej 20% w stosunku do wartości wyjściowej (w przypadku 2 uczestników w grupie otrzymującej standardowe leczenie brakowało danych). W grupie TED średnia zmiana objętości pokarmu podawanego pozajelitowo na koniec leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg mc./dobę (-24,8%). W grupie otrzymującej standardowe leczenie średnia zmiana objętości pokarmu podawanego pozajelitowo na koniec leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg mc./dobę (-16,8%).

Zmniejszenie liczby kalorii podawanych pozajelitowo

W głównym badaniu z grupą kontrolną, na podstawie danych z dzienników z dzienników pacjenta, średnia procentowa zmiana podaży kalorii podawanych pozajelitowo na koniec leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-27,0 \pm 29,47\%$ w przypadku pacjentów w grupie TED oraz $-13,7 \pm 21,87\%$ w przypadku pacjentów w grupie otrzymującej standardowe leczenie.

Skrócenie czasu trwania infuzji

W głównym badaniu z grupą kontrolną, w grupie TED, na podstawie danych z dzienników pacjenta, średnia zmiana czasu trwania infuzji w ramach żywienia pozajelitowego na koniec leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-3,1 \pm 3,31$ godziny/dobę (-28,9%) i $-1,9 \pm 2,01$ dnia/tydzień (-28,5%). W grupie otrzymującej standardowe leczenie, na podstawie danych z dzienników pacjenta, zmiana czasu trwania infuzji w ramach żywienia pozajelitowego na koniec leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-0,3 \pm 0,63$ godziny/dobę (-1,9%) i nie zaobserwowano żadnej zmiany w liczbie dni stosowania żywienia pozajelitowego na tydzień.

Główne badanie bez grupy kontrolnej

Całkowite odstawienie żywienia pozajelitowego

U żadnego z niemowląt biorących udział w badaniu nie odstawiono żywienia pozajelitowego.

Zmniejszenie objętości żywienia pozajelitowego

Spośród 2 niemowląt, które zostały włączone do badania i je ukończyły, u 1 odnotowano $\geq 20\%$ zmniejszenie objętości żywienia pozajelitowego w trakcie leczenia teduglutydem. Średnia zmiana objętości pokarmu podawanego pozajelitowo na koniec leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-26,2 \pm 13,61$ ml/kg mc./dobę (-26,7%).

Zmniejszenie liczby kalorii podawanych pozajelitowo

U niemowląt średnia zmiana podaży kalorii z pokarmu podawanego pozajelitowo na koniec leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg mc./dobę ($-25,7\%$).

Skrócenie czasu trwania infuzji

U wspomnianych 2 niemowląt nie odnotowano żadnej zmiany w liczbie godzin stosowania żywienia pozajelitowego na dobę podczas badania.

Dzieci i młodzież od 1. do 17. roku życia

Przedstawione dane dotyczące skuteczności pochodzą z 2 badań z grupą kontrolną z udziałem pacjentów pediatrycznych, trwających do 24 tygodni. Badania te obejmowały 101 pacjentów w następujących grupach wiekowych: 5 pacjentów w wieku od 1 roku do 2 lat, 56 pacjentów w wieku od 2 do <6 lat, 32 pacjentów w wieku od 6 do <12 lat, 7 pacjentów w wieku od 12 do <17 lat oraz 1 pacjent w wieku od 17 do <18 lat. Pomimo ograniczonej liczebności próby, która nie pozwalała na znaczące porównanie statystyczne, we wszystkich grupach wiekowych zaobserwowano klinicznie znaczące, ilościowe zmniejszenie potrzeby żywienia pozajelitowego.

W ramach 12 tygodniowego, badania klinicznego prowadzonego metodą otwartej próby oceniano stosowanie teduglutylu u 42 pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 do 14 lat, z SBS, zależnych od żywienia pozajelitowego. Celem badania była ocena bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i skuteczności teduglutylu, w porównaniu do standardowego leczenia. Przez 12 tygodni badano stosowanie trzech (3) dawek teduglutylu: $0,0125$ mg/kg mc. na dobę ($n=8$), $0,025$ mg/kg mc. na dobę ($n=14$), oraz $0,05$ mg/kg mc. na dobę ($n=15$). Pięciu (5) uczestników włączono do kohorty otrzymującej standardowe leczenie.

Całkowita odstawienie żywienia pozajelitowego

W przypadku trzech uczestników badania (3/15, 20%) otrzymujących zalecaną dawkę teduglutylu, do 12. tygodnia całkowicie zrezygnowano z żywienia pozajelitowego. Po 4-tygodniowym okresie wyplukiwania leku, dwóch spośród wymienionych pacjentów powróciło do żywienia pozajelitowego.

Zmniejszenie objętości żywienia pozajelitowego

Średnia wartość zmiany objętości żywienia pozajelitowego w 12. tygodniu, w porównaniu do początku badania, w populacji ITT, określona na podstawie zapisanych zaleceń lekarskich, wynosiła $-2,57 (\pm 3,56)$ l/tydzień, co odpowiada zmniejszeniu objętości średnio o $-39,11\% (\pm 40,79)$, w porównaniu do $0,43 (\pm 0,75)$ l/tydzień, co odpowiada zwiększeniu objętości o $7,38\% (\pm 12,76)$ w kohorcie otrzymującej standardowe leczenie. W 16. tygodniu (4 tygodnie od zakończenia leczenia) zmniejszenie objętości żywienia pozajelitowego było wciąż wyraźnie widoczne, lecz mniejsze niż w 12. tygodniu, gdy uczestnicy wciąż otrzymywali teduglutyl (zmniejszenie objętości średnio o $-31,80\% (\pm 39,26)$, w porównaniu do wzrostu o $3,92\% (\pm 16,62)$ w grupie otrzymującej standardowe leczenie).

Zmniejszenie liczby kalorii podawanych z żywnością pozajelitową

W 12. tygodniu średnia zmiana w ilości zużytych kalorii podawanych pozajelitowo, w porównaniu do początku badania, w populacji ITT, określona na podstawie zapisanych zaleceń lekarskich, wynosiła $-35,11\% (\pm 53,04)$. Zmiana w kohorcie otrzymującej standardowe leczenie wynosiła odpowiednio $4,31\% (\pm 5,36)$. W 16. tygodniu zużycie kalorii podawanych pozajelitowo nadal spadało, ze zmianą w stosunku do początku badania wynoszącą średnio $-39,15\% (\pm 39,08)$, w porównaniu do $-0,87\% (\pm 9,25)$ w kohorcie otrzymującej standardowe leczenie.

Przypadki zwiększenia objętości żywienia dojelitowego i ilości kalorii podawanych dojelitowo

Na podstawie danych dotyczących zleconego leczenia, średnia zmiana objętości żywienia dojelitowego w 12. tygodniu, w porównaniu do początku badania, w populacji ITT, wynosiła $25,82\% (\pm 41,59)$, w porównaniu do $53,65\% (\pm 57,01)$ w kohorcie otrzymującej standardowe leczenie. Odpowiedni wzrost ilości kalorii podawanych dojelitowo wynosił $58,80\% (\pm 64,20)$ w porównaniu z $57,02\% (\pm 55,25)$ w kohorcie otrzymującej standardowe leczenie.

Skrócenie czasu trwania infuzji

Średnia zmiana liczby dni/tydzień stosowania żywienia pozajelitowego, w 12. tygodniu, w porównaniu do początku badania, w populacji ITT, określona na podstawie zapisanych zaleceń lekarskich, wynosiła $-1,36 (\pm 2,37)$ dni/tydzień, co odpowiada zmianie o $-24,49\% (\pm 42,46)$. W kohorcie otrzymującej standardowe leczenie nie zaobserwowano zmiany w stosunku do początku badania. U czterech uczestników (26,7%) otrzymujących zalecaną dawkę teduglutylu dodatkowo zyskano co najmniej trzy dni bez stosowania żywienia pozajelitowego.

W 12. tygodniu, na podstawie dzienniczek prowadzonych przez pacjentów, uzyskano zmniejszenie ilości godzin na dobę w porównaniu do początku badania średnio o $35,55\% (\pm 35,23)$, co odpowiada zmniejszeniu ilości godzin/dobę przeznaczonych na żywienie pozajelitowe o $-4,18 (\pm 4,08)$, podczas gdy u pacjentów z kohorty otrzymującej standardowe leczenie, w tym samym punkcie czasowym obserwowano jedynie minimalne zmiany tego parametru.

Przeprowadzono dodatkowe 24-tygodniowe, randomizowane wielośrodkowe badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby obejmujące 59 pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 do 17 lat zależnych od żywienia pozajelitowego. Celem badania była ocena bezpieczeństwa stosowania/tolerancji, farmakokinetyki oraz skuteczności teduglutylu. Badano dwie dawki teduglutylu: $0,025 \text{ mg/kg mc./dobę}$ ($n=24$) i $0,05 \text{ mg/kg mc./dobę}$ ($n=26$); 9 uczestników włączono do grupy otrzymującej standardowe leczenie. W czasie randomizacji stosowano stratyfikację w oparciu o wiek we wszystkich grupach dawkowania. Poniższe wyniki odnoszą się do populacji ITT otrzymującej zalecaną dawkę $0,05 \text{ mg/kg mc./dobę}$.

Całkowite odstawienie żywienia pozajelitowego

Trzech (3) uczestników badania z grupy pediatrycznej, otrzymujących dawkę $0,05 \text{ mg/kg mc.}$ osiągnęło dodatkowy punkt końcowy w postaci uzyskania autonomii jelitowej do 24. tygodnia.

Zmniejszenie objętości żywienia pozajelitowego

W oparciu o dane z dzienniczek pacjenta, 18 (69,2%) uczestników w grupie otrzymującej dawkę $0,05 \text{ mg/kg mc./dobę}$ osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci zmniejszenia objętości żywienia pozajelitowego/płynów dożylnych o $\geq 20\%$ w momencie zakończenia leczenia w porównaniu z początkiem badania. W grupie otrzymującej standardowe leczenie ten punkt końcowy osiągnął 1 (11,1%) uczestnik.

Średnia zmiana objętości żywienia pozajelitowego w 24. tygodniu w porównaniu do początku badania, określona na podstawie danych z dzienniczek pacjenta, wynosiła $-23,30 (\pm 17,50) \text{ ml/kg mc./dobę}$, co odpowiada $-41,57\% (\pm 28,90)$; średnia zmiana w grupie otrzymującej standardowe leczenie wynosiła $-6,03 (\pm 4,5) \text{ ml/kg mc./dobę}$, co odpowiada $-10,21\% (\pm 13,59)$.

Skrócenie czasu trwania infuzji

W 24. tygodniu obserwowano skrócenie czasu infuzji wynoszące $-3,03 (\pm 3,84)$ godzin/dobę w grupie otrzymującej dawkę $0,05 \text{ mg/kg mc./dobę}$, co odpowiada zmianie procentowej o $-26,09\% (\pm 36,14)$. Zmiana w porównaniu do początku badania w kohorcie otrzymującej standardowe leczenie wynosiła $-0,21 (\pm 0,69)$ godziny/dobę ($-1,75\% [\pm 5,89]$).

Średnia zmiana liczby dni/tydzień stosowania żywienia pozajelitowego w 24. tygodniu w porównaniu do początku badania, określona na podstawie danych z dzienniczek pacjenta, wynosiła $-1,34 (\pm 2,24)$ dni/tydzień, co odpowiada zmianie procentowej o $-21,33\% (\pm 34,09)$. Nie zaobserwowano zmniejszenia liczby dni podawania żywienia pozajelitowego/płynów dożylnych na tydzień w grupie otrzymującej standardowe leczenie.

Dorośli

Teduglutyl badano u 17 pacjentów z SBS przydzielonych do pięciu grup terapeutycznych stosujących dawki $0,03$, $0,10$ lub $0,15 \text{ mg/kg mc.}$ teduglutylu raz na dobę, lub $0,05$ lub $0,075 \text{ mg/kg mc.}$ dwa razy na dobę w 21-dniowym, otwartym, wielośrodkowym, mającym na celu ustalenie dawki badaniu klinicznym. Leczenie spowodowało zwiększenie żołądkowo-jelitowego wchłaniania płynów o około

750-1000 ml/dobę z równoczesną poprawą wchłaniania makroskładników odżywczych i elektrolitów; zmniejszenie ilości płynów i makroskładników odżywczych wydalanych przez sztuczną przetokę lub z kałem oraz zwiększenie kluczowych: strukturalnej i funkcjonalnej adaptacji nabłonka jelita. Zmiany strukturalne miały charakter przejściowy i powróciły do wartości wyjściowych w ciągu trzech tygodni po zaprzestaniu leczenia.

W głównym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy III u pacjentów z SBS, którzy wymagali leczenia pozajelitowego, 43 pacjentów zrandomizowano do leczenia teduglutydem w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę, a 43 otrzymywało placebo przez okres do 24 tygodni.

Odsetek pacjentów otrzymujących teduglutyd, u których wystąpiła redukcja żywienia pozajelitowego w zakresie od 20% do 100% w 20 i 24 tygodniu był statystycznie znacząco różny od grupy otrzymującej placebo (27 z 43 pacjentów, 62,8% w porównaniu do 13 z 43 pacjentów, 30,2%, $p=0,002$). Leczenie teduglutydem spowodowało zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe o 4,4 litra/tydzień (z podstawowego zapotrzebowania sprzed leczenia wynoszącego 12,9 litra) w porównaniu do 2,3 litra/tydzień (z podstawowego zapotrzebowania sprzed leczenia wynoszącego 13,2 litra) w grupie otrzymującej placebo w 24. tygodniu. Dwudziestu jeden (21) pacjentów otrzymujących teduglutyd (48,8%) w porównaniu do 9 otrzymujących placebo (20,9%) uzyskało co najmniej jeden dzień zmniejszenia w podawaniu żywienia pozajelitowego ($p=0,008$).

Dziewięćdziesiąt siedem procent (97%) pacjentów (37 z 39 otrzymujących teduglutyd), którzy zakończyli kontrolowane placebo badanie wybrano do kontynuacji leczenia w przedłużonym badaniu długoterminowym, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali 0,05 mg/kg mc. produktu Revestive na dobę przez kolejne 2 lata. W sumie do tego badania przedłużonego włączono 88 pacjentów, w tym 39 pacjentów otrzymujących placebo i 12 pacjentów włączonych, ale niezrandomizowanych w poprzednim badaniu; 65 z 88 pacjentów ukończyło badanie przedłużone. We wszystkich grupach, w których podawano teduglutyd, utrzymana została podwyższona odpowiedź na leczenie w okresie do 2,5 lat przejawiająca się zmniejszeniem objętości żywienia pozajelitowego, uzyskaniem dodatkowych dni w tygodniu niewymagających podawania żywienia pozajelitowego i rezygnacją z żywienia pozajelitowego.

Trzydziestu (30) z 43 pacjentów leczonych teduglutydem, którzy przeszli do badania przedłużonego z badania głównego, poddano 30-miesięcznej kuracji. Spośród nich 28 (93%) uzyskało zmniejszenie o co najmniej 20% konieczności korzystania z żywienia pozajelitowego. U 21 z 22 (96%) pacjentów uczestniczących w badaniu głównym, którzy ukończyli badanie przedłużone, utrzymała się odpowiedź na teduglutyd po dodatkowych 2 latach ciągłego leczenia.

Średnie zmniejszenie konieczności żywienia pozajelitowego ($n=30$) wynosiło 7,55 l/tydzień (obniżenie o 65,6% względem poziomu wyjściowego). Dziesięciu (10) uczestników zaprzestało korzystania z żywienia pozajelitowego podczas leczenia teduglutydem przez 30 miesięcy. Podtrzymywano leczenie teduglutydem nawet w wypadku osób, które nie wymagały już żywienia pozajelitowego. Tych 10 uczestników wymagało dodatkowego żywienia pozajelitowego w okresie od 1,2 roku do 15,5 lat, zaś w okresie przed leczeniem teduglutydem w objętości od 3,5 l/tydzień do 13,4 l/tydzień. Spośród 30 pacjentów, którzy ukończyli badanie, u 21 (70%), 18 (60%) i 18 (60%) pacjentów uzyskano zmniejszenie konieczności żywienia pozajelitowego odpowiednio o 1, 2 lub 3 dni w tygodniu.

Z 39 uczestników, którym podawano placebo, 29 ukończyło 24-miesięczne leczenie teduglutydem. Średnie zmniejszenie konieczności żywienia pozajelitowego wynosiło 3,11 l/tydzień (dodatkowe obniżenie o 28,3%). Szesnastu (16, 55,2%) z 29 uczestników, którzy ukończyli badanie, uzyskało zmniejszenie o co najmniej 20% konieczności korzystania z żywienia pozajelitowego. Na końcu badania 14 (48,3%), 7 (24,1%) i 5 (17,2%) pacjentów uzyskało zmniejszenie konieczności żywienia pozajelitowego o odpowiednio 1, 2 lub 3 dni w tygodniu. Dwóch (2) uczestników zaprzestało korzystania z żywienia pozajelitowego podczas leczenia teduglutydem.

Z 12 uczestników, którzy nie zostali zrandomizowani do badania głównego, 6 ukończyło 24-miesięczne leczenie teduglutydem. Średnie zmniejszenie konieczności żywienia pozajelitowego wynosiło 4,0 l/tydzień (obniżenie o 39,4% względem poziomu wyjściowego – początku badania przedłużonego), zaś 4 z 6 uczestników, którzy je ukończyli (66,7%), uzyskało zmniejszenie o co najmniej 20% konieczności korzystania z żywienia pozajelitowego. Na końcu badania 3 (50%), 2 (33%) i 2 (33%) uczestników uzyskało zmniejszenie konieczności żywienia pozajelitowego o odpowiednio, 1, 2 lub 3 dni w tygodniu. Jeden pacjent zaprzestał korzystania z żywienia pozajelitowego podczas leczenia teduglutydem.

W kolejnym podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy III u pacjentów z SBS, którzy wymagali żywienia pozajelitowego, pacjenci otrzymywali dawkę 0,05 mg/kg mc./dobę (n=35), dawkę 0,10 mg/kg mc./dobę (n=32) teduglutylidu lub placebo (n=16) przez okres do 24 tygodni.

Pierwszorzędowa analiza skuteczności nie wykazała statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupą otrzymującą teduglutyd w dawce 0,10 mg/kg mc./dobę i grupą otrzymującą placebo, podczas gdy odsetek badanych otrzymujących rekomendowaną dawkę teduglutylidu 0,05 mg/kg mc./dobę osiągających co najmniej 20% obniżenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe w tygodniu 20. i 24. był statystycznie istotny w stosunku do placebo (46% *versus* 6,3%, $p < 0,01$). Leczenie teduglutydem spowodowało zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe o 2,5 litra/tydzień (z podstawowego zapotrzebowania sprzed leczenia wynoszącego 9,6 litra) w porównaniu z 0,9 litra/tydzień (z podstawowego zapotrzebowania sprzed leczenia wynoszącego 10,7 litra) w grupie placebo w 24 tygodniu.

Leczenie teduglutydem pobudzało rozrost nabłonka chłonnego poprzez znaczące zwiększenie wysokości kosmków w jelicie cienkim.

Sześćdziesięciu pięciu (65) pacjentów z SBS włączono do obserwacyjnego badania przedłużonego maksymalnie o kolejne 28 tygodni. Pacjenci otrzymujący teduglutyd stosowali swoją dotychczasową dawkę również w fazie przedłużonej, podczas gdy pacjenci otrzymujący placebo zostali randomizowani do aktywnego leczenia dawką 0,05 lub 0,10 mg/kg mc./dobę.

U 75% pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 20% zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe w tygodniach 20 i 24 we wstępnym badaniu uzyskano podtrzymanie odpowiedzi na teduglutyd w okresie do jednego roku ciągłego leczenia.

Średnie zmniejszenie objętości tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe wynosiło 4,9 litra/tydzień (52% zmniejszenie wobec podstawowego zapotrzebowania sprzed leczenia) po jednym roku ciągłego leczenia teduglutydem.

Dwóch (2) pacjentów przyjmujących zalecaną dawkę teduglutylidu zaprzestało żywienia pozajelitowego do 24 tygodnia. Kolejny pacjent w badaniu obserwacyjnym zaprzestał żywienia pozajelitowego.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Revestive w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu SBS (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po wstrzyknięciu podskórnym teduglutyd szybko się wchłaniał, osiągając maksymalny poziom w surowicy po około 3-5 godzinach po podaniu dawki w przypadku wszystkich wielkości dawek. Całkowita biodostępność teduglutylidu po podaniu podskórnym jest wysoka (88%). Nie zaobserwowano gromadzenia się teduglutylidu po wielokrotnym podaniu podskórnym.

Dystrybucja

Po podaniu podskórnym objętość dystrybucji teduglutylidu u pacjentów z SBS wynosi 26 litrów.

Metabolizm

Metabolizm teduglutylidu nie jest w pełni poznany. Ponieważ teduglutylid jest peptydem, prawdopodobne jest, że podlega zasadniczemu mechanizmowi metabolizmu peptydów.

Eliminacja

Okres półtrwania końcowej fazy eliminacji teduglutylidu wynosi około 2 godzin. Po podaniu dożylnym klirens osoczowy teduglutylidu wynosił około 127 ml/godzinę/kg, co odpowiada wskaźnikowi przesączania kłębuszkowego (*ang. glomerular filtration rate, GFR*). Eliminacja przez nerki została potwierdzona w badaniu farmakokinetyki u pacjentów z niewydolnością nerek. Nie zaobserwowano gromadzenia się teduglutylidu po wielokrotnym podaniu podskórnym.

Liniowość

Szybkość i stopień wchłaniania teduglutylidu są proporcjonalne dla podawanych podskórnym pojedynczych i wielokrotnych dawek do 20 mg.

Zależności farmakokinetyczne w poszczególnych populacjach

Dzieci i młodzież

W populacyjnym modelowaniu farmakokinetyki opartym o próbki pobrane po podskórnym podaniu dobowej dawki wynoszącej 0,05 mg/kg mc. wykazało podobną wartość C_{max} , uzyskując efektywną odpowiedź we wszystkich grupach wiekowych (od 4 miesiąca wieku skorygowanego do 17 lat). Jednak w porównaniu do osób dorosłych, u dzieci i młodzieży w wieku od 4 miesięcy do 17 lat obserwowano mniejszą ekspozycję (AUC) oraz krótszy okres półtrwania. Profil farmakokinetyczny teduglutylidu u dzieci i młodzieży, oceniany na podstawie klirensu i objętości dystrybucji, różnił się od obserwowanego u osób dorosłych po uwzględnieniu różnicy w masie ciała. W szczególności dotyczy to zmniejszenia wartości klirensu wraz z rosnącym wiekiem, od dzieci w wieku 4 miesięcy do osób dorosłych. Nie ma dostępnych danych dotyczących dzieci i młodzieży z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek oraz ze schyłkową niewydolnością nerek.

Płeć

W badaniach klinicznych nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pomiędzy płciami.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu fazy I nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce teduglutylidu między zdrowymi pacjentami w wieku poniżej 65 lat, a pacjentami w wieku powyżej 65 lat. Dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat i powyżej są ograniczone.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu fazy I badano wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę teduglutylidu po podaniu podskórnym w dawce 20 mg. Maksymalna ekspozycja i całkowity zakres ekspozycji na teduglutylid po pojedynczych, podskórnych podaniach w dawce 20 mg były niższe (10-15%) u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do zdrowych pacjentów z grupy kontrolnej.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu fazy I badano wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę teduglutylidu po podaniu podskórnym w dawce 10 mg. Wraz z postępującymi zaburzeniami czynności nerek do schyłkowej niewydolności (i włącznie z nią) podstawowe parametry farmakokinetyczne teduglutylidu zwiększyły się 2,6- (AUC_{inf}) i 2,1-krotnie (C_{max}), w porównaniu do zdrowych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W podprzewlekłych i przewlekłych badaniach toksykologicznych zaobserwowano przerost pęcherzyka żółciowego, dróg wątrobowo-żółciowych i dróg trzustkowych. Obserwacje te były przypuszczalnie związane z oczekiwanym, zamierzonym działaniem farmakologicznym teduglutylidu

i były w różnym stopniu odwracalne w ciągu trwającego 8-13 tygodni okresu zdrowienia po długotrwałym podawaniu.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniach przedklinicznych stwierdzono ciężkie ziarniniakowe zapalenia związane z miejscami wstrzyknięcia.

Rakotwórczość/ mutagenność

Standardowy zestaw testów na genotoksyczność nie wykazał genotoksycznego działania teduglutylidu.

W badaniu rakotwórczości na szczurach u samców narażonych na stężenie teduglutylidu w osoczu około 32- i 155-krotnie wyższe niż osiągnięte u pacjentów, u których zastosowano zalecaną dawkę dobową, wykryto łagodne nowotwory, łącznie z nowotworami nabłonka dróg żółciowych (występujące odpowiednio z częstością 1 z 44 i 4 z 48 przypadków).

U 1 z 50 samców i 5 z 50 samców narażonych na stężenie teduglutylidu w osoczu około 10- i 155-krotnie wyższe, niż osiągnięte u pacjentów, u których zastosowano zalecaną dawkę dobową, stwierdzono gruczolaki błony śluzowej jelita cienkiego. Ponadto, zaobserwowano gruczolakorak jelita cienkiego u samca szczura, któremu podawano najmniejszą badaną dawkę (około 10-krotność marginesu ekspozycji osocza zwierzęcia do osocza człowieka).

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Badania toksycznego wpływu teduglutylidu na rozród i rozwój potomstwa wykonano na szczurach i królikach z zastosowaniem dawki podskórnej 0,2, 10 i 50 mg/kg mc./dobę. Stosowanie teduglutylidu nie wiązało się z wpływem na zdolności reprodukcyjne, rozwój wewnątrzmaciczny lub parametry rozwojowe mierzone w badaniach oceniających płodność, rozwój zarodków i płodów oraz rozwój pre- i postnatalny. Dane farmakokinetyczne wykazały, że ekspozycja płodów królików i młodych szczurów na teduglutylid była bardzo niska.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

L-histydyna

Mannitol

Sodu diwodorofosforan jednowodny

Disodu fosforan siedmiowodny

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny (do ustalenia pH)

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Fiolka przed otwarciem

4 lata.

Produkt po rekonstytucji

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu przez okres 3 godzin w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór należy zużyć natychmiast po przygotowaniu, chyba że zastosowana metoda rekonstytucji zapobiega skażeniu mikrobiologicznemu

Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania ponosi użytkownik. W normalnych warunkach, czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że rekonstytucja produktu odbyła się w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek

3 ml fiolka (szklana) z gumowym (bromobutyłowym) korkiem, zawierająca 5 mg teduglutynu.

Rozpuszczalnik

Ampułka-strzykawka (szklana) z tłokami (bromobutyłowymi) zawierająca 0,5 ml rozpuszczalnika.

Opakowania zawierają 1 fiolkę proszku z 1 ampułko-strzykawką lub 28 fiolek proszku z 28 ampułko-strzykawkami.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Określenie liczby fiolek potrzebnych do podania jednej dawki należy opierać na indywidualnej masie pacjenta i zalecanej dawce 0,05 mg/kg mc./dobę. Lekarz podczas każdej wizyty powinien zważyć pacjenta, ustalić dawkę dobową stosowaną do następnej wizyty i odpowiednio poinformować pacjenta.

Tabele z informacjami o objętościach wstrzyknięć w zależności od zalecanej dawki przy danej masie ciała u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży przedstawiono w punkcie 4.2.

Ampułko-strzykawkę należy połączyć z igłą do rekonstytucji.

Proszek w fiolce należy rozpuścić poprzez dodanie całego rozpuszczalnika z ampułko-strzykawki.

Fiolką nie można potrząsać, ale można ją przesuwać pomiędzy dłońmi i delikatnie, jednokrotnie obrócić dnem do góry. Po uzyskaniu w fiolce klarownego, bezbarwnego roztworu należy pobrać roztwór do wstrzykiwań do strzykawki do wstrzykiwań o pojemności 1 ml (lub strzykawki do wstrzykiwań o pojemności 0,5 ml lub mniejszej, do stosowania u dzieci) z podziałką 0,02 ml lub mniejszą (niedołączona do opakowania).

Jeżeli konieczne jest użycie dwóch fiolek, należy powtórzyć procedurę dla drugiej fiolki i pobrać dodatkowy roztwór do wstrzykiwań do strzykawki do wstrzykiwań napełnionej roztworem z pierwszej fiolki. Należy usunąć jakąkolwiek ilość roztworu, która przekracza przepisaną dawkę.

Roztwór należy wstrzyknąć podskórnie na oczyszczonej powierzchni brzucha lub, gdy to niemożliwe, uda (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania) przy użyciu cienkiej igły do wstrzykiwań podskórnych.

Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania i wstrzykiwania produktu Revestive zamieszczono w ulotce dla pacjenta.

Nie należy stosować roztworu, jeśli jest mętny lub zawiera cząstki stałe.

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Wszystkie igły i strzykawki należy wyrzucić do pojemnika na ostre odpadki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Irlandia
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/787/001

EU/1/12/787/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 sierpnia 2012 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 czerwca 2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Vienna
Austria

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irlandia

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch,
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower,
Dublin 2, D02 HW68
Irlandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
<p>Międzynarodowa Baza Pacjentów z Zespołem Krótkiego Jelita</p> <p>Nieinterwencyjne badanie mające na celu gromadzenie kolejnych danych dotyczących bezpieczeństwa, w celu dalszej oceny potencjalnego oraz zdefiniowanego ryzyka zgodnie z RMP, w oparciu o protokół zatwierdzony przez CHMP.</p> <p>Dane pośrednie z badania należy przedstawiać co dwa lata.</p>	<p>4 raporty cząstkowe będą dostarczane w ciągu 6 miesięcy od zakończenia zbierania danych (tzn. Q4 2016, Q4 2018, Q4 2020 oraz Q4 2022).</p>
<p>Raport końcowy</p>	<p>Q2 2033</p>

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revestive 1,25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
teduglutyd
Dla dzieci i młodzieży

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka proszku zawiera 1,25 mg teduglutynu. Po rekonstytucji, każda fiolka zawiera 1,25 mg teduglutynu w 0,5 ml roztworu, co odpowiada stężeniu 2,5 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: L-histydyna, mannitol, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan siedmiowodny.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
28 fiolek z proszkiem zawierających po 1,25 mg teduglutynu
28 ampułko-strzykawkę zawierających po 0,5 ml rozpuszczalnika

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Roztwór po rekonstytucji należy zużyć natychmiast.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/787/003 28 fiolek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Revestive 1,25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revestive 5 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
teduglutyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka proszku zawiera 5 mg teduglutynu. Po rekonstytucji, każda fiolka zawiera 5 mg teduglutynu w 0,5 ml roztworu, co odpowiada stężeniu 10 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: L-histydyna, mannitol, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan siedmiowodny, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka z proszkiem zawierająca 5 mg teduglutynu
1 ampułko-strzykawka zawierająca 0,5 ml rozpuszczalnika
28 fiolek z proszkiem zawierających po 5 mg teduglutynu
28 ampułko-strzykawkę zawierających po 0,5 ml rozpuszczalnika

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Nie zamrażać.
Roztwór po rekonstytucji należy zużyć natychmiast.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/787/002 1 fiołka
EU/1/12/787/001 28 fiołek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Revestive 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Revestive 1,25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

teduglutyd

Podanie podskórne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1,25 mg

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Revestive 5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
teduglutyd
Podanie podskórne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 mg

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik do leku Revestive

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml

6. INNE

Do rekonstytucji

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Revestive 1,25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań teduglutyd Dla dzieci i młodzieży

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano określonemu dziecku. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Revestive i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Revestive
3. Jak stosować lek Revestive
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Revestive
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Revestive i w jakim celu się go stosuje

Lek Revestive zawiera substancję czynną teduglutyd. Poprawia on wchłanianie substancji odżywczych i płynów w pozostałej części przewodu pokarmowego (jelita) dziecka.

Lek Revestive stosowany jest w leczeniu dzieci i młodzieży (w wieku 4 miesięcy i starszych) z zespołem krótkiego jelita. Zespół krótkiego jelita jest zaburzeniem wynikającym z niezdolności do wchłaniania substancji odżywczych i płynów przez jelita. Jest on często spowodowany przez chirurgiczne usunięcie całości lub części jelita cienkiego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Revestive

Kiedy nie stosować leku Revestive

- jeśli dziecko ma uczulenie na teduglutyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6), lub na śladową obecność tetracyklin.
- jeśli dziecko choruje lub istnieje podejrzenie, że choruje na nowotwór.
- jeśli dziecko miało nowotwór przewodu pokarmowego, w tym wątroby, pęcherzyka żółciowego lub dróg żółciowych i trzustki w ciągu ostatnich pięciu lat.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Revestive należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u dziecka występują znaczne zaburzenia czynności wątroby. Lekarz prowadzący rozważy to, przepisując ten lek.
- jeśli u dziecka występują pewne schorzenia układu krwionośnego (dotyczące serca i (lub) naczyń krwionośnych), takie jak wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze) lub osłabione serce (niewydolność serca). Do objawów przedmiotowych i podmiotowych tych schorzeń należą: nagłe zwiększenie masy ciała, obrzęk twarzy, opuchlizna kostek i (lub) skrócony oddech.
- jeśli u dziecka występują inne poważne choroby, które nie są dobrze kontrolowane. Lekarz prowadzący rozważy to, przepisując ten lek.
- jeśli u dziecka występują zaburzenia czynności nerek. Lekarz prowadzący może zastosować u dziecka mniejszą dawkę tego leku.

Podczas rozpoczynania leczenia oraz w trakcie stosowania leku Revestive lekarz może zmienić ilość płynów podawanych dożylnie oraz objętość żywienia pozajelitowego.

Badania lekarskie przeprowadzane przed stosowaniem leku Revestive i w trakcie leczenia

Przed rozpoczęciem stosowania tego leku dziecko należy poddać badaniu na obecność krwi w stolcu. Dziecko zostanie także poddane kolonoskopii (badanie umożliwiające wzrokową kontrolę od środka jelita grubego i odbytu w celu wykrycia polipów, czyli niewielkich nieprawidłowych narośli, i ich usunięcia), jeśli w jego kale wystąpi krew nieznanego pochodzenia. Jeżeli polipy zostaną wykryte przed rozpoczęciem stosowania leku Revestive, lekarz prowadzący zdecyduje, czy dziecko powinno stosować ten lek. Leku Revestive nie należy stosować, jeżeli w trakcie kolonoskopii wykryto nowotwór. W przypadku kontynuowania stosowania leku Revestive, lekarz przeprowadzi kolejne kolonoskopie. Lekarz będzie kontrolował nawodnienie i stężenie elektrolitów w organizmie dziecka, ponieważ brak równowagi może spowodować przewodnienie lub odwodnienie.

Lekarz będzie zwracał szczególną uwagę i monitorował czynność jelita cienkiego oraz obserwował czy u dziecka występują objawy wskazujące na zaburzenia czynności pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych i trzustki.

Dzieci i młodzież

Dzieci poniżej 4. miesiąca życia

Leku nie należy stosować u dzieci poniżej 4. miesiąca życia ze względu na ograniczone doświadczenia w stosowaniu leku Revestive w tej grupie wiekowej.

Lek Revestive a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które planuje się stosować u dziecka.

Lek Revestive może wpływać na to, jak inne leki są wchłaniane w jelicie i tym samym wpływać na ich skuteczność działania. Lekarz prowadzący może zmienić dawkowanie innych leków.

Ciąża i karmienie piersią

Stosowanie leku Revestive nie jest zalecane, jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów, jazda na rowerze i obsługiwanie maszyn

Ten lek może spowodować u dziecka zawroty głowy. W przypadku wystąpienia takich objawów, dziecku nie wolno prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze i obsługiwać maszyn, do czasu aż poczuje się lepiej.

Ważna informacja o niektórych składnikach leku Revestive

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Należy zachować ostrożność w przypadku nadwrażliwości u dziecka na tetracykliny (patrz punkt „Kiedy nie stosować leku Revestive”).

3. Jak stosować lek Revestive

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Dawka

Zalecana dawka dobową dla dziecka to 0,05 mg na kilogram masy ciała. Dawka zostanie podana w mililitrach (ml) roztworu.

Lekarz prowadzący wybierze dawkę właściwą dla danego dziecka na podstawie jego masy ciała. Lekarz udzieli informacji, jaką dawkę należy wstrzyknąć. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Jak stosować lek Revestive

Lek Revestive jest wstrzykiwany pod skórę (podskórnie) raz na dobę. Wstrzyknięcie może być wykonane samodzielnie przez pacjenta lub przez drugą osobę, np. lekarza, jego asystenta lub pielęgniarkę środowiskową. Jeśli pacjent lub jego opiekun wykonuje wstrzyknięcia, musi zostać odpowiednio przeszkolony przez lekarza lub pielęgniarkę. Szczegółowe informacje dotyczące wykonywania wstrzyknięć znajdują się na końcu tej ulotki.

Zaleca się, aby rejestrować nazwę oraz numer serii produktu przy każdym podaniu dziecku produktu Revestive. Pozwoli to kontrolować, które serie leku zostały podane.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Revestive

Jeśli przypadkowo pacjent lub jego opiekun wstrzyknie więcej leku Revestive niż zalecone przez lekarza, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Pominięcie zastosowania leku Revestive

Jeśli pacjent zapomniał zastosować lek Revestive (lub nie mógł wstrzyknąć leku Revestive w zaplanowanym czasie) należy zastosować lek, tak szybko jak to tylko możliwe tego samego dnia. Nigdy nie należy wykonywać więcej niż jedno wstrzyknięcie dziennie. Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Revestive

Lek ten należy stosować tak długo, jak lekarz prowadzący przepisuje go pacjentowi. Nie należy przerywać stosowania tego leku bez uzgodnienia z lekarzem prowadzącym, ponieważ nagłe zaprzestanie stosowania leku Revestive może wywołać zmiany w równowadze płynów w organizmie pacjenta.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią którekolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- zastoinowa niewydolność serca. Należy powiadomić lekarza, jeśli dziecko odczuwa zmęczenie, skrócenie oddechu, ma opuchliznę kostek lub nóg, lub obrzęk twarzy.
- zapalenie trzustki. Należy powiadomić lekarza lub pogotowie ratunkowe, jeśli u dziecka wystąpi silny ból brzucha i gorączka.
- niedrożność jelit (zablokowanie jelita). Należy powiadomić lekarza lub pogotowie ratunkowe, jeśli u dziecka wystąpi silny ból brzucha, wymioty i brak wypróżnień.
- zmniejszone wydzielanie żółci z pęcherzyka żółciowego i (lub) zapalenie pęcherzyka żółciowego. Należy powiadomić lekarza lub pogotowie ratunkowe, jeśli u dziecka wystąpi zażółcenie skóry i gałek ocznych, świąd, ciemny kolor moczu i jasno zabarwione stolce, lub ból w górnej prawej lub środkowej części brzucha.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- omdlenia. Jeśli czynność serca i oddech są normalne i dziecko szybko odzyskało przytomność, należy powiedzieć o tym lekarzowi. W innych przypadkach należy poszukać pomocy medycznej, tak szybko jak jest to możliwe.

Pozostałe działania niepożądane obejmują:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- zakażenie układu oddechowego (jakiegokolwiek zakażenie zatok, gardła, dróg oddechowych lub płuc);
- ból głowy;
- ból brzucha, wzdęcia, nudności (mdłości), opuchlizna stomii (sztuczny otwór umożliwiający wydalanie kału), wymioty;
- zaczerwienienie, ból lub opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia;

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- grypa lub schorzenia grypopodobne;
- zmniejszony apetyt;
- obrzęk dłoni i (lub) stóp;
- zaburzenia snu, niepokój;
- kaszel, płytki oddech;
- polipy (niewielkie strefy nieprawidłowego wzrostu tkanki) w obrębie jelita grubego dziecka;
- wiatry (wzdęcia);
- zwężenie lub zablokowanie przewodu trzustkowego, co może prowadzić u dziecka do zapalenia trzustki;
- zapalenie pęcherzyka żółciowego.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- polipy (niewielkie strefy nieprawidłowego wzrostu tkanki) w obrębie jelita cienkiego dziecka.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- reakcje alergiczne (nadwrażliwość);
- przewodnienie;
- polipy (niewielkie strefy nieprawidłowego wzrostu tkanki) w obrębie żołądka dziecka.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Generalnie, działania niepożądane u dzieci i młodzieży są podobne do tych, jakie obserwuje się u dorosłych.

Istnieją ograniczone doświadczenia w stosowaniu leku u dzieci poniżej 4. miesiąca życia.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Revestive

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, fiolce i ampułko-strzykawce po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór po rekonstytucji należy wykorzystać natychmiast po przygotowaniu. Jednakże wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że roztwór jest mętny lub zawiera cząstki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko. Wszystkie igły i strzykawki należy wyrzucić do pojemnika na ostre odpadki.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Revestive

- Substancją czynną leku jest teduglutyd. Jedna fiolka proszku zawiera 1,25 mg teduglutylu.
- Po rekonstytucji każda fiolka zawiera 1,25 mg teduglutylu w 0,5 ml roztworu, co odpowiada stężeniu 2,5 mg/ml.
- Pozostałe składniki to: L-histydyna, mannitol, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan siedmiowodny.
- Rozpuszczalnik zawiera wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Revestive i co zawiera opakowanie

Revestive składa się z proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (1,25 mg teduglutylu w fiolce, 0,5 ml rozpuszczalnika w ampułko-strzykawce).

Proszek jest biały, a rozpuszczalnik jest przejrzysty i bezbarwny.

Revestive dostępny jest w opakowaniach zawierających 28 fiolek z proszkiem i 28 ampułko-strzykawek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Irlandia

Wytwórca

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irlandia

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch,
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower,
Dublin 2, D02 HW68
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

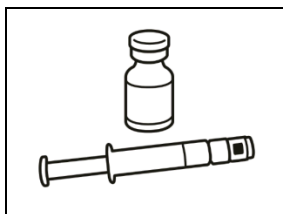
Data ostatniej aktualizacji ulotki: .

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Instrukcja dotycząca przygotowania i wstrzykiwania leku Revestive

Ważne informacje:

- Przed zastosowaniem leku Revestive należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.
- Lek Revestive stosuje się do wstrzykiwań pod powierzchnię skóry (podanie podskórne).
- Leku Revestive nie wstrzykuje się do żył (dożylnie) ani do mięśni (domięśniowo).
- Lek Revestive należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować leku Revestive po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, fiolce i ampułko-strzykawce. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
- Nie zamrażać.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór po rekonstytucji należy natychmiast wykorzystać. Jednakże wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu przez 24 godziny w temperaturze 25°C.
- Nie należy stosować leku Revestive, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera cząstki stałe.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.
- Wszystkie igły i strzykawki wyrzucić do pojemnika na ostre odpadki.



Elementy dostarczone w opakowaniu:

- 28 fiolek z 1,25 mg teduglutylidu w postaci proszku
- 28 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem

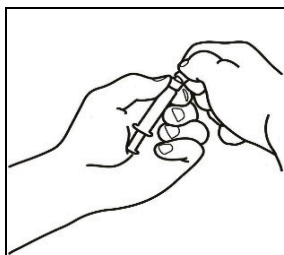
Elementy wymagane, ale nieumieszczone w opakowaniu:

- Igły do rozpuszczania [rozmiar 22G, długość 1½" (0,7 x 40 mm)]
- Strzykawki o pojemności 0,5 ml lub 1 ml (z podziałką co 0,02 ml lub mniejszą). **Do podania produktu dzieciom można wykorzystać strzykawkę o pojemności 0,5 ml (lub mniejszej)**
- Cienkie igły do wstrzykiwań podskórnych [np. rozmiar 26G, długość 5/8" (0,45 x 16 mm) lub mniejsze igły przeznaczone dla dzieci, stosownie do potrzeb]
- Gaziki nasączone alkoholem
- Waciki nasączone alkoholem
- Pojemnik odporny na przekłucia do bezpiecznego usuwania zużytych strzykawkę i igieł

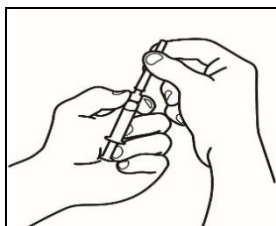
UWAGA: Zanim pacjent rozpocznie postępowanie, powinien się upewnić, że dysponuje czystą powierzchnią roboczą i umył ręce przed przystąpieniem do dalszych czynności.

1. Złożenie ampułko-strzykawki

Po przygotowaniu wszystkich niezbędnych elementów, złożyć ampułko-strzykawkę. Poniższy opis przedstawia sposób wykonania tej czynności.



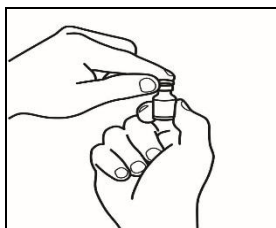
- 1.1 Trzymając ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem, zdjąć górną część białego, plastikowego zabezpieczenia z ampułko-strzykawki, aby ją przygotować do wprowadzenia igły do rozpuszczania.



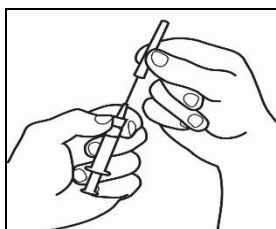
- 1.2 Nakręcić igłę do rozpuszczania [22G, 1½", (0,7 x 40 mm)] na złożoną ampułko-strzykawkę zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara.

2. Rozpuszczanie proszku

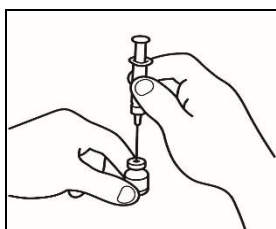
Teraz można już rozpuścić proszek w rozpuszczalniku.



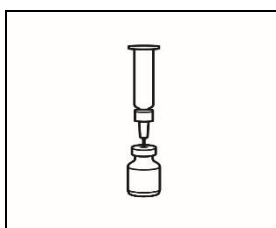
- 2.1 Usunąć niebieskie zabezpieczenie z fiolki zawierającej proszek, przetrzeć jej wierzch gazikiem nasączonym alkoholem i poczekać, aż wyschnie. Nie wolno dotykać górnej powierzchni fiolki.



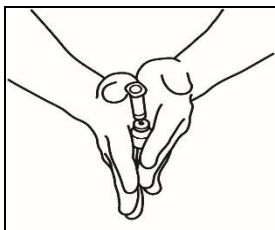
- 2.2 Zdjąć osłonkę z igły do rozpuszczania przymocowanej do ampułko-strzykawki z rozpuszczalnikiem, nie dotykając końcówki igły.



- 2.3 Trzymając fiolkę z proszkiem, igłę do rozpuszczania przymocowaną do ampułko-strzykawki wprowadzić w środek gumowego korka i delikatnie nacisnąć tłok całkowicie w dół, aby wstrzyknąć cały rozpuszczalnik do fiolki.

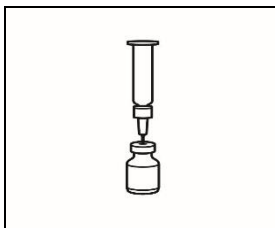


- 2.4 Igłę do rozpuszczania i pustą strzykawkę pozostawić w fiolce. Fiolkę odstawić na około 30 sekund.



- 2.5 Fiolkę delikatnie przesuwac pomiędzy dłońmi przez ok. 15 sekund. Następnie jeden raz delikatnie obrócić fiolkę dnem do góry, pozostawiając w niej igłę do rozpuszczania i pustą strzykawkę.

UWAGA: Nie potrząsać fiolką. Potrząsanie fiolką może wytworzyć pianę, co przysparza trudności przy pobieraniu roztworu z fiolki.



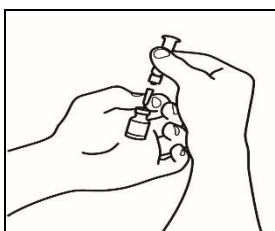
- 2.6 Odstawić fiolkę na około dwie minuty.

2.7 Obejrzeć fiolkę, czy nie zawiera ona jakiegokolwiek ilości nierozpuszczonego proszku. Jeśli pozostała jakakolwiek ilość nierozpuszczonego proszku, powtórzyć czynności z punktów 2.5 i 2.6. Nie potrząsać fiolką. Jeśli nadal w fiolce pozostaje nierozpuszczony proszek, wyrzucić fiolkę i rozpocząć przygotowania od początku z użyciem nowej fiolki.

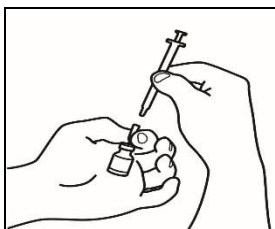
UWAGA: Końcowy roztwór powinien być klarowny. Jeśli roztwór jest mętny lub zawiera cząstki stałe, nie należy go wstrzykiwać.

UWAGA: Roztwór powinien być zastosowany natychmiast po przygotowaniu. Powinien być przechowywany w temperaturze poniżej 25°C, a maksymalny okres przechowywania wynosi dwadzieścia cztery godziny.

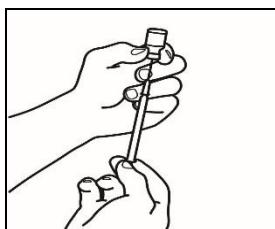
3. Przygotowanie strzykawki do wstrzykiwań



- 3.1 Strzykawkę do rozpuszczania odłączyć od igły wciąż znajdującej się w fiolce, a następnie wyrzucić strzykawkę do rozpuszczania.

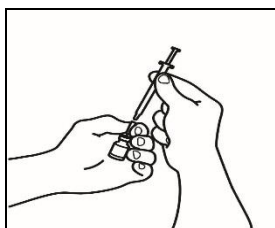


- 3.2 Wziąć strzykawkę do wstrzykiwań i przymocować ją do igły do rozpuszczania znajdującej się w fiolce.

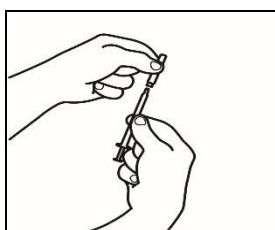


- 3.3 Fiolkę obrócić dnem do góry, przysunąć końcówkę igły do rozpuszczania do korka i poprzez delikatne pociągnięcie tłoka w przeciwną stronę spowodować, aby cały lek wypełnił strzykawkę.

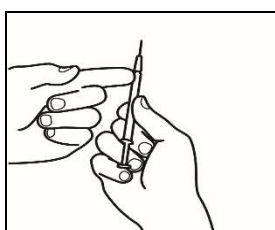
UWAGA: Jeśli lekarz przepisał pacjentowi stosowanie dwóch fiolek, należy przygotować drugą ampulko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem i drugą fiolkę z proszkiem, tak jak pokazano w głównych punktach nr 1 i 2. Przenieść roztwór z drugiej fiołki do tej samej strzykawki do wstrzykiwań poprzez powtórzenie głównych czynności opisanych w punkcie 3.



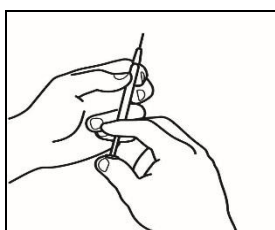
- 3.4 Strzykawkę do wstrzykiwań zdjąć z igły do rozpuszczania, pozostawiając igłę w fiołce. Fiolkę i igłę do rozpuszczania wyrzucić razem do pojemnika na ostre odpady.



- 3.5 Wziąć igłę do wstrzykiwań, ale nie zdejmować plastikowej osłony igły. Igłę przymocować do strzykawki do wstrzykiwań wypełnionej lekiem.

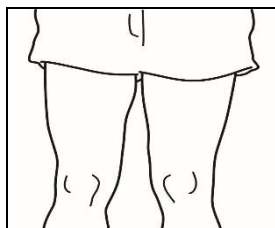
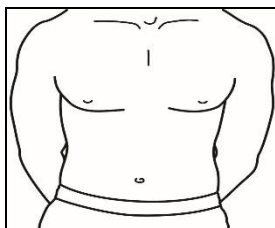


- 3.6 Sprawdzić, czy w strzykawce nie ma pęcherzyków powietrza. Jeśli pęcherzyki powietrza są obecne, delikatnie opukać strzykawkę palcami, aż przemieść się do jej górnej części. Następnie delikatnie nacisnąć tłok strzykawki, aby usunąć powietrze.



- 3.7 Dawka dla dziecka wyrażona w mililitrach została obliczona przez lekarza. Usunąć nadmierną ilość roztworu ze strzykawki, bez zdejmowania założonej osłonki igły, aż do uzyskania przepisanej dawki.

4. Wstrzykiwanie roztworu



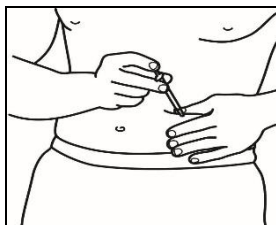
- 4.1 Odnaleźć obszar na brzuchu dziecka, lub jeśli pacjent odczuwa ból lub stwardnienie tkanki na brzuchu - na udzie dziecka, gdzie łatwo jest wykonać wstrzyknięcie (patrz rysunek).

UWAGA: Unikać wstrzykiwania leku w tę samą okolice kolejnego dnia, należy zmieniać miejsca wkłucia (należy używać górnej, dolnej, lewej i prawej powierzchni brzucha dziecka), aby uniknąć

dyskomfortu. Unikać miejsc, które są objęte stanem zapalnym, opuchnięte, podrapane lub pokryte pieprzykiem, znamieniem lub innym uszkodzeniem.



- 4.2 Ruchem okrężnym do zewnątrz oczyścić obszar skóry dziecka przeznaczony do wkłucia za pomocą wacika nasączonego alkoholem. Poczekać, aż oczyszczone miejsce wyschnie.



- 4.3 Zdjąć plastikową nakładkę z igły przygotowanej strzykawki do wstrzykiwań. Delikatnie uchwycić jedną dłonią czystą skórę w miejscu przeznaczonym do wstrzyknięcia. Drugą dłonią trzymać strzykawkę tak, jak trzyma się ołówek. Odchylić nadgarstek do tyłu i szybko wkłuć igłę pod kątem 45°.

4.4 Delikatnie odciągnąć tłok strzykawki. Jeśli pacjent zobaczy chociażby niewielką ilość krwi w strzykawce, wycofać igłę. Igłę na strzykawce do wstrzykiwań zastąpić czystą igłą tej samej wielkości. Można nadal zastosować lek, który jest już w strzykawce. Należy go spróbować wstrzyknąć w inne miejsce na oczyszczonym obszarze skóry.

4.5 Wstrzyknąć lek, powoli naciskając jednostajnie na tłok, aż do momentu, w którym cały lek zostanie wstrzyknięty, a strzykawka opróżniona.

4.6 Wyciągnąć igłę ze skóry i wyrzucić ją wraz ze strzykawką do pojemnika na ostre odpadki. Może wystąpić niewielkie krwawienie. Jeśli to konieczne, ucisnąć delikatnie miejsce wkłucia wacikiem nasączonym alkoholem lub małym kawałkiem gazy wielkości 2x2, aż krwawienie ustąpi.

4.7 Wyrzucić wszystkie igły i strzykawki do pojemnika na ostre odpadki lub pojemnika o utwardzonych ściankach (np. opakowanie z nakrętką po detergencie). Opakowanie musi być odporne na przekłucia (górną i ścianki boczne). Jeśli pacjent potrzebuje pojemnika na ostre odpadki, należy skontaktować się z lekarzem dziecka.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Revestive 5 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań teduglutyd

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Revestive i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Revestive
3. Jak stosować lek Revestive
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Revestive
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Revestive i w jakim celu się go stosuje

Lek Revestive zawiera substancję czynną teduglutyd. Poprawia on wchłanianie substancji odżywczych i płynów w pozostałej części przewodu pokarmowego (jelita).

Lek Revestive stosowany jest w leczeniu dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku 4 miesięcy i starszych) z zespołem krótkiego jelita. Zespół krótkiego jelita jest zaburzeniem wynikającym z niezdolności do wchłaniania substancji odżywczych i płynów przez jelita. Jest on często spowodowany przez chirurgiczne usunięcie całości lub części jelita cienkiego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Revestive

Kiedy nie stosować leku Revestive

- jeśli pacjent ma uczulenie na teduglutyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6), lub na śladową obecność tetracyklin.
- jeśli pacjent choruje lub istnieje podejrzenie, że choruje na nowotwór.
- jeśli pacjent miał nowotwór przewodu pokarmowego, w tym wątroby, pęcherzyka żółciowego lub dróg żółciowych i trzustki w ciągu ostatnich pięciu lat.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Revestive należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują znaczne zaburzenia czynności wątroby. Lekarz prowadzący rozważy to, przepisując ten lek.
- jeśli u pacjenta występują pewne schorzenia układu krwionośnego (dotyczące serca i (lub) naczyń krwionośnych), takie jak wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze) lub osłabione serce (niewydolność serca). Do objawów przedmiotowych i podmiotowych tych schorzeń należą: nagłe zwiększenie masy ciała, obrzęk twarzy, opuchlizna kostek i (lub) skrócony oddech.
- jeśli u pacjenta występują inne poważne choroby, które nie są dobrze kontrolowane. Lekarz prowadzący rozważy to, przepisując ten lek.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek. Lekarz prowadzący może zastosować u pacjenta mniejszą dawkę tego leku.

Podczas rozpoczynania leczenia oraz w trakcie stosowania leku Revestive lekarz może zmienić ilość płynów podawanych dożylnie oraz objętość żywienia pozajelitowego.

Badania lekarskie przeprowadzane przed, i w trakcie stosowania leku Revestive

Zanim pacjent rozpocznie leczenie tym lekiem, lekarz prowadzący wykona kolonoskopię (badanie umożliwiające wzrokową kontrolę od środka jelita grubego i odbytu) w celu wykrycia polipów (niewielkich nieprawidłowych narośli) i ich usunięcia. Zaleca się, aby lekarz prowadzący wykonywał te badania raz do roku w ciągu pierwszych dwóch lat od rozpoczęcia leczenia, a następnie co najmniej w pięcioletnich odstępach. Jeśli polipy zostaną wykryte przed lub podczas stosowania leku Revestive, lekarz prowadzący zdecyduje, czy należy kontynuować leczenie tym lekiem. Leku Revestive nie należy stosować, jeśli w trakcie kolonoskopii wykryto nowotwór. Lekarz będzie kontrolował nawodnienie i stężenie elektrolitów w organizmie pacjenta, ponieważ brak równowagi może spowodować przewodnienie lub odwodnienie.

Lekarz będzie zwracał szczególną uwagę i monitorował czynność jelita cienkiego oraz obserwował objawy wskazujące na zaburzenia czynności pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych i trzustki pacjenta.

Dzieci i młodzież

Badania lekarskie przeprowadzane przed zastosowaniem i w trakcie stosowania leku Revestive

Przed rozpoczęciem stosowania tego leku pacjenta należy poddać badaniu na obecność krwi w stolcu. Pacjent zostanie także poddany kolonoskopii (badanie umożliwiające wzrokową kontrolę od środka jelita grubego i odbytu w celu wykrycia polipów, czyli niewielkich nieprawidłowych narośli, i ich usunięcia), jeśli w jego kale wystąpi krew nieznanego pochodzenia. Jeżeli polipy zostaną wykryte przed rozpoczęciem stosowania leku Revestive, lekarz prowadzący zdecyduje, czy pacjent powinien stosować ten lek. Leku Revestive nie należy stosować, jeżeli w trakcie kolonoskopii wykryto nowotwór. W przypadku kontynuowania stosowania leku Revestive, lekarz przeprowadzi kolejne kolonoskopie. Lekarz będzie kontrolował nawodnienie i stężenie elektrolitów w organizmie dziecka, ponieważ brak równowagi może spowodować przewodnienie lub odwodnienie.

Dzieci poniżej 4. miesiąca życia

Leku nie należy stosować u dzieci poniżej 4. miesiąca życia ze względu na ograniczone doświadczenia w stosowaniu leku Revestive w tej grupie wiekowej.

Lek Revestive a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Lek Revestive może wpływać na to, jak inne leki są wchłaniane w jelicie i tym samym wpływać na ich skuteczność działania. Lekarz prowadzący może zmienić dawkowanie innych leków.

Ciąża i karmienie piersią

Stosowanie leku Revestive nie jest zalecane, jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów, jazda na rowerze i obsługiwane maszyn

Ten lek może spowodować zawroty głowy. W przypadku wystąpienia takich objawów, nie wolno prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn, do czasu aż pacjent poczuje się lepiej.

Ważna informacja o niektórych składnikach leku Revestive

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Należy zachować ostrożność w przypadku nadwrażliwości na tetracykliny (patrz punkt „**Kiedy nie stosować leku Revestive**”).

3. Jak stosować lek Revestive

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Dawka

Zalecana dawka dobową to 0,05 mg na kilogram masy ciała. Dawka zostanie podana w mililitrach (ml) roztworu.

Lekarz prowadzący wybierze dawkę właściwą dla danego pacjenta na podstawie jego masy ciała. Lekarz poinformuje pacjenta, jaką dawkę należy wstrzyknąć. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lek Revestive można stosować u dzieci i młodzieży (w wieku 4 miesięcy i starszych). Lek ten należy stosować ściśle według zaleceń lekarza.

Jak stosować lek Revestive

Lek Revestive jest wstrzykiwany pod skórę (podskórnie) raz na dobę. Wstrzyknięcie może być wykonane samodzielnie przez pacjenta lub przez drugą osobę, np. lekarza, jego asystenta lub pielęgniarkę środowiskową. Jeśli pacjent lub jego opiekun wykonuje wstrzyknięcia, musi zostać odpowiednio przeszkolony przez lekarza lub pielęgniarkę. Szczegółowe informacje dotyczące wykonywania wstrzyknięć znajdują się na końcu tej ulotki.

Zaleca się, aby rejestrować nazwę oraz numer serii produktu przy każdym podaniu pacjentowi dorosłemu lub dziecku produktu Revestive. Pozwoli to kontrolować, która seria leku zostały podane.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Revestive

Jeśli przypadkowo pacjent wstrzyknie więcej leku Revestive niż zalecone przez lekarza, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarcie.

Pominięcie zastosowania leku Revestive

Jeśli pacjent zapomniał zastosować lek Revestive (lub nie mógł wstrzyknąć leku Revestive w zaplanowanym czasie) należy zastosować lek, tak szybko jak to tylko możliwe tego samego dnia.

Nigdy nie należy wykonywać więcej niż jedno wstrzyknięcie dziennie. Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Revestive

Lek ten należy stosować tak długo, jak lekarz prowadzący przepisuje go pacjentowi. Nie należy przerywać stosowania tego leku bez uzgodnienia z lekarzem prowadzącym, ponieważ nagłe zaprzestanie stosowania leku Revestive może wywołać zmiany w równowadze płynów w organizmie pacjenta.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią którekolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- zastoinowa niewydolność serca. Należy powiadomić lekarza, jeśli pacjent odczuwa zmęczenie, skrócenie oddechu, ma opuchliznę kostek lub nóg, lub obrzęk twarzy.
- zapalenie trzustki. Należy powiadomić lekarza lub pogotowie ratunkowe, jeśli u pacjenta wystąpi silny ból brzucha i gorączka.
- niedrożność jelit (zablokowanie jelita). Należy powiadomić lekarza lub pogotowie ratunkowe, jeśli u pacjenta wystąpi silny ból brzucha, wymioty i brak wypróżnień.
- zmniejszone wydzielanie żółci z pęcherzyka żółciowego i (lub) zapalenie pęcherzyka żółciowego. Należy powiadomić lekarza lub pogotowie ratunkowe, jeśli u pacjenta wystąpi zażółcenie skóry i gałek ocznych, świąd, ciemny kolor moczu i jasno zabarwione stolce, lub ból w górnej prawej lub środkowej części brzucha.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- Omdlenia. Jeżeli czynność serca oraz procesy oddechowe są prawidłowe należy omówić to z lekarzem. W innych przypadkach należy jak najszybciej zwrócić się o pomoc medyczną.

Pozostałe działania niepożądane obejmują:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- zakażenie układu oddechowego (jakikolwiek zakażenie zatok, gardła, dróg oddechowych lub płuc);
- ból głowy;
- ból brzucha, wzdęcia, nudności (mdłości), opuchlizna stomii (sztuczny otwór umożliwiający wydalanie kału), wymioty;
- zaczerwienienie, ból lub opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia;

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- grypa lub schorzenia grypopodobne;
- zmniejszony apetyt;
- obrzęk dłoni i (lub) stóp;
- zaburzenia snu, niepokój;
- kaszel, płytki oddech;
- polipy (niewielkie strefy nieprawidłowego wzrostu tkanki) w obrębie jelita grubego;
- wiatry (wzdęcia);
- zwężenie lub zablokowanie przewodu trzustkowego, co może prowadzić do zapalenia trzustki;
- zapalenie pęcherzyka żółciowego.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- polipy (niewielkie strefy nieprawidłowego wzrostu tkanki) w obrębie jelita cienkiego.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- reakcje alergiczne (nadwrażliwość);
- przewodnienie;
- polipy (niewielkie strefy nieprawidłowego wzrostu tkanki) w obrębie żołądka.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Generalnie, działania niepożądane u dzieci i młodzieży są podobne do tych, jakie obserwuje się u dorosłych.

Istnieją ograniczone doświadczenia w stosowaniu leku u dzieci poniżej 4. miesiąca życia.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Revestive

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, fiolce i ampułko-strzykawce po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie zamrażać.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór po rekonstytucji należy wykorzystać natychmiast po przygotowaniu. Jednakże wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu przez 3 godziny w temperaturze 25°C.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że roztwór jest mętny lub zawiera cząstki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko. Wszystkie igły i strzykawki należy wyrzucić do pojemnika na ostre odpadki.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Revestive

- Substancją czynną leku jest teduglutyd. Jedna fiolka proszku zawiera 5 mg teduglutylu. Po rekonstytucji, każda fiolka zawiera 5 mg teduglutylu w 0,5 ml roztworu, co odpowiada stężeniu 10 mg/ml.
- Pozostałe składniki to: L-histydyna, mannitol, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan siedmiowodny, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

- Rozpuszczalnik zawiera wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Revestive i co zawiera opakowanie

Revestive składa się z proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (5 mg teduglutynu w fiołce, 0,5 ml rozpuszczalnika w ampułko-strzykawce).

Proszek jest biały, a rozpuszczalnik jest przejrzysty i bezbarwny.

Revestive dostępny jest w opakowaniach zawierających 1 fiołkę z proszkiem i 1 ampułko-strzykawką lub 28 fiołek z proszkiem i 28 ampułko-strzykawek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Irlandia

Wytwórca

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irlandia

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch,
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower,
Dublin 2, D02 HW68
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800

medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

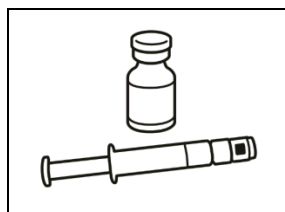
Data ostatniej aktualizacji ulotki: .

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Instrukcja dotycząca przygotowania i wstrzykiwania leku Revestive

Ważne informacje:

- Przed zastosowaniem leku Revestive należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.
- Lek Revestive stosuje się do wstrzykiwań pod powierzchnię skóry (podanie podskórne).
- Leku Revestive nie wstrzykuje się do żył (dożylnie) ani do mięśni (domięśniowo).
- Lek Revestive należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować leku Revestive po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, fiolce i ampułko-strzykawce. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
- Nie zamrażać.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór po rekonstytucji należy natychmiast wykorzystać. Jednakże wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu przez 3 godziny w temperaturze 25°C.
- Nie należy stosować leku Revestive, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera cząstki stałe.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.
- Wszystkie igły i strzykawki wyrzucić do pojemnika na ostre odpadki.



Elementy dostarczone w opakowaniu:

- 1 fiolka lub 28 fiolek z 5 mg teduglutylidu w postaci proszku
- 1 ampułko-strzykawka lub 28 ampułko-strzykawk z rozpuszczalnikiem

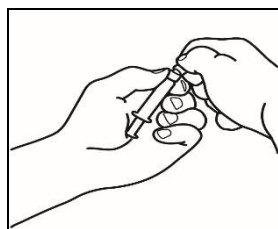
Elementy wymagane, ale nieumieszczone w opakowaniu:

- Igły do rozpuszczania [rozmiar 22G, długość 1½" (0,7 x 40 mm)]
- Strzykawki o pojemności 0,5 ml lub 1 ml (z podziałką co 0,02 ml lub mniejszą). **Do podania produktu dzieciom można wykorzystać strzykawkę o pojemności 0,5 ml (lub mniejszej)**
- Cienkie igły do wstrzykiwań podskórnych [np. rozmiar 26G, długość 5/8" (0,45 x 16 mm) lub mniejsze igły przeznaczone dla dzieci, stosownie do potrzeb]
- Gaziki nasączone alkoholem
- Waciki nasączone alkoholem
- Pojemnik odporny na przekłucia do bezpiecznego usuwania zużytych strzykawk i igieł

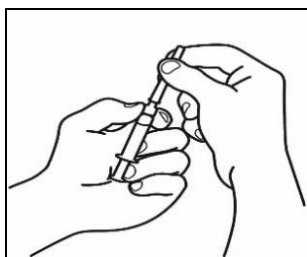
UWAGA: Zanim pacjent rozpocznie postępowanie, powinien się upewnić, że dysponuje czystą powierzchnią roboczą i umył ręce przed przystąpieniem do dalszych czynności.

1. Złożenie ampułko-strzykawki

Po przygotowaniu wszystkich niezbędnych elementów, złożyć ampułko-strzykawkę. Poniższy opis przedstawia sposób wykonania tej czynności.



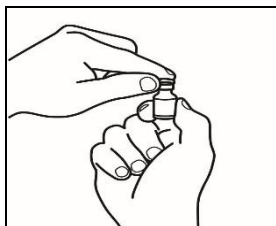
- 1.1 Trzymając ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem, zdjąć górną część białego, plastikowego zabezpieczenia z ampułko-strzykawki. W ten sposób ampułko-strzykawka zostanie przygotowana do wprowadzenia do niej igły do rozpuszczania.



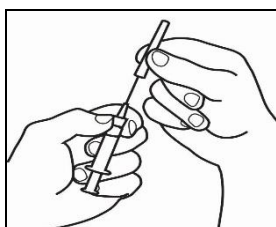
- 1.2 Nakręcić igłę do rozpuszczania [22G, 1½", (0,7 x 40 mm)] na złożoną ampułko strzykawkę zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara.

2. Rozpuszczanie proszku

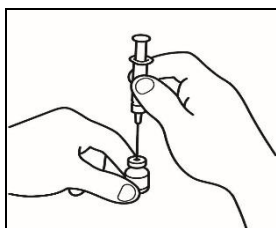
Teraz można już rozpuścić proszek w rozpuszczalniku.



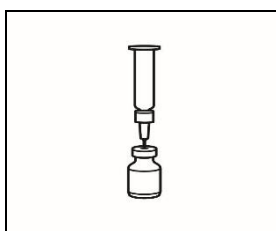
- 2.1 Usunąć zielone zabezpieczenie z fiolki zawierającej proszek, przetrzeć jej wierzch gazikiem nasączonym alkoholem i poczekać, aż wyschnie. Nie wolno dotykać górnej powierzchni fiolki.



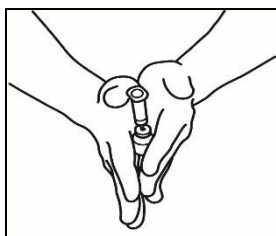
- 2.2 Zdjąć osłonkę z igły do rozpuszczania przymocowanej do ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem, nie dotykając końcówki igły.



- 2.3 Trzymając fiolkę z proszkiem, igłę do rozpuszczania przymocowaną do ampułko-strzykawkę wprowadzić w środek gumowego korka i delikatnie nacisnąć tłok całkowicie w dół, aby wstrzyknąć cały rozpuszczalnik do fiolki.

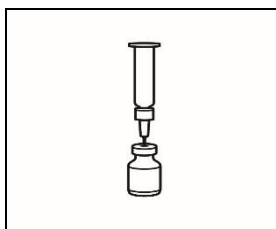


- 2.4 Igłę do rozpuszczania i pustą strzykawkę pozostawić w fiolce. Fiolkę odstawić na około 30 sekund.



- 2.5 Fiolkę delikatnie przesuwac pomiędzy dłońmi przez ok. 15 sekund. Następnie jeden raz delikatnie obrócić fiolkę dnem do góry, pozostawiając w niej igłę do rozpuszczania i pustą strzykawkę

UWAGA: Nie potrząsać fiolką. Potrząsanie fiolką może wytworzyć pianę, co przysparza trudności przy pobieraniu roztworu z fiolki.



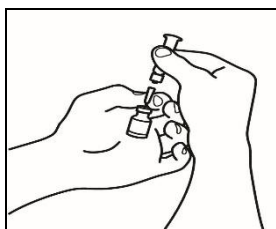
2.6 Odstawić fiolkę na około dwie minuty.

2.7 Obejrzeć fiolkę, czy nie zawiera ona jakiegokolwiek ilości nierozpuszczonego proszku. Jeśli pozostała jakakolwiek ilość nierozpuszczonego proszku, powtórzyć czynności z punktów 2.5 i 2.6. Nie potrząsać fiolką. Jeśli nadal w fiolce pozostaje nierozpuszczony proszek, wyrzucić fiolkę i rozpocząć przygotowania od początku z użyciem nowej fiolki.

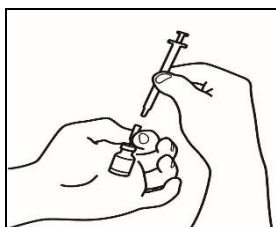
UWAGA: Końcowy roztwór powinien być klarowny. Jeśli roztwór jest mętny lub zawiera cząstki stałe, nie należy go wstrzykiwać.

UWAGA: Roztwór powinien być zastosowany natychmiast po przygotowaniu. Powinien być przechowywany w temperaturze poniżej 25°C, a maksymalny okres przechowywania wynosi trzy godziny.

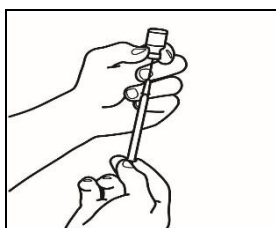
3. Przygotowanie strzykawki do wstrzykiwań



3.1 Strzykawkę do rozpuszczania odłączyć od igły wciąż znajdującej się w fiolce, a następnie wyrzucić strzykawkę do rozpuszczania.

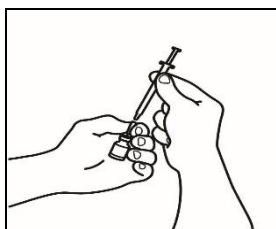


3.2 Wziąć strzykawkę do wstrzykiwań i przymocować ją do igły do rozpuszczania znajdującej się w fiolce.

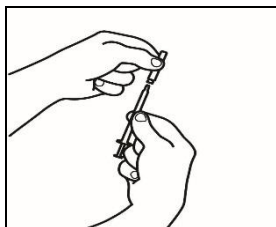


3.3 Fiolkę obrócić dnem do góry, przysunąć końcówkę igły do rozpuszczania do korka i poprzez delikatne pociągnięcie tłoka w przeciwną stronę spowodować, aby cały lek wypełnił strzykawkę.

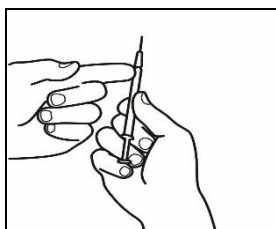
UWAGA: Jeśli lekarz przepisał pacjentowi stosowanie dwóch fiolek, należy przygotować drugą ampulko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem i drugą fiolkę z proszkiem, tak jak pokazano w głównych punktach nr 1 i 2. Przenieść roztwór z drugiej fiolki do tej samej strzykawki do wstrzykiwań poprzez powtórzenie głównych czynności opisanych w punkcie 3.



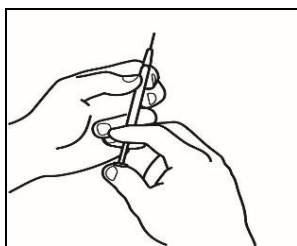
3.4 Strzykawkę do wstrzykiwań zdjąć z igły do rozpuszczania, pozostawiając igłę w fiolce. Fiolkę i igłę do rozpuszczania wyrzucić razem do pojemnika na ostre odpadki.



3.5 Wziąć igłę do wstrzykiwań, ale nie zdejmować plastikowej osłony igły. Igłę przymocować do strzykawki do wstrzykiwań wypełnionej lekiem.

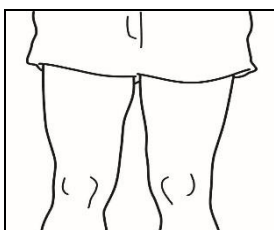
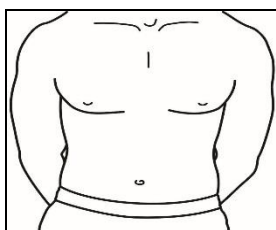


3.6 Sprawdzić, czy w strzykawce nie ma pęcherzyków powietrza. Jeśli pęcherzyki powietrza są obecne, delikatnie opukać strzykawkę palcami, aż przemieszczą się do jej górnej części. Następnie delikatnie nacisnąć tłok strzykawki, aby usunąć powietrze.



3.7 Dawka wyrażona w mililitrach została obliczona przez lekarza. Usunąć nadmierną ilość roztworu ze strzykawki, bez zdejmowania założonej osłonki igły, aż do uzyskania przepisanej dawki.

4. Wstrzykiwanie roztworu

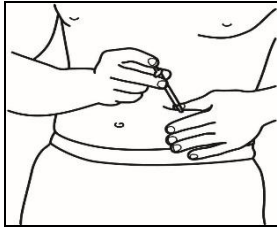


4.1 Odnaleźć obszar na brzuchu, lub jeśli pacjent odczuwa ból lub stwardnienie tkanki na brzuchu - na udzie, gdzie łatwo jest wykonać wstrzyknięcie (patrz rysunek).

UWAGA: Unikać wstrzykiwania leku w tę samą okolicę kolejnego dnia, należy zmieniać miejsca wkłucia (należy używać górnej, dolnej, lewej i prawej powierzchni brzucha) aby uniknąć dyskomfortu. Unikać miejsc, które są objęte stanem zapalnym, opuchnięte, podrapane lub pokryte pieprzykiem, znamieniem lub innym uszkodzeniem.



4.2 Ruchem okrężnym do zewnątrz oczyścić obszar przeznaczony do wkłucia za pomocą wacika nasączonego alkoholem. Poczekać, aż oczyszczone miejsce wyschnie.



- 4.3 Zdjąć plastikową nakładkę z igły przygotowanej strzykawki do wstrzykiwań. Delikatnie uchwycić jedną dłonią czystą skórę w miejscu przeznaczonym do wstrzyknięcia. Drugą dłonią trzymać strzykawkę tak, jak trzyma się ołówek. Odchylić nadgarstek do tyłu i szybko wkłuć igłę pod kątem 45°.

4.4 Delikatnie odciągnąć tłok strzykawki. Jeśli pacjent zobaczy chociażby niewielką ilość krwi w strzykawce, wycofać igłę. Igłę na strzykawce do wstrzykiwań zastąpić czystą igłą tej samej wielkości. Można nadal zastosować lek, który jest już w strzykawce. Należy go spróbować wstrzyknąć w inne miejsce na oczyszczonym obszarze skóry.

4.5 Wstrzyknąć lek, powoli naciskając jednostajnie na tłok, aż do momentu, w którym cały lek zostanie wstrzyknięty, a strzykawka opróżniona.

4.6 Wyciągnąć igłę ze skóry i wyrzucić ją wraz ze strzykawką do pojemnika na ostre odpadki. Może wystąpić niewielkie krwawienie. Jeśli to konieczne, ucisnąć delikatnie miejsce wkłucia wacikiem nasączonym alkoholem lub małym kawałkiem gazy wielkości 2x2, aż krwawienie ustąpi.

4.7 Wyrzucić wszystkie igły i strzykawki do pojemnika na ostre odpadki lub pojemnika o utwardzonych ściankach (np. opakowanie z nakrętką po detergencie). Opakowanie musi być odporne na przekłucia (górze i ścianki boczne). Jeśli pacjent potrzebuje pojemnika na ostre odpadki, należy skontaktować się z lekarzem.